

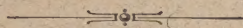
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1922-1923. — N° 107

Du Traitement de la Syphilis

PAR

L'“ ACÉTYLARSAN ”



THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 13 Juin 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Emmanuel BOUCHE

né le 25 mai 1896, à Vinh-Long (Cochinchine)



LYON

—
Imprimerie Jean DEPRELLE
ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1923



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553220_0024

DU TRAITEMENT DE LA SYPHILIS

par

L' " ACÉTYLARSAN "

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1922-1923. — N° 107

Du Traitement de la Syphilis

PAR

L'“ ACÉTYLARSAN ”

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 13 Juin 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Emmanuel BOUCHE

né le 25 mai 1896, à Vinh-Long (Cochinchine)



LYON

—
Imprimerie Jean DEPRELLE

ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

—
1923

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire. M. HUGOUNENQ
 Doyen. MM. J. LÉPINE
 Assesseur. ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE A.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements	{	BARD
Clinique ophtalmologique		TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique		COMMANDEUR
Clinique des maladies des enfants		ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		LÉPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires		WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants		POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		LANNOIS
Chimie biologique		ROCHET
Chimie organique et Toxicologie		NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique		CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ
Anatomie		MOREL
Histologie		BRETIN
Physiologie		GUIART
Pathologie interne		LATARJET
Pathologie et Thérapeutique générales		POLICART
Anatomie pathologique		DOYON
Chirurgie opératoire		COLLET
Médecine expérimentale et comparée		MOURQUAND
Médecine légale		PAVIOI
Hygiène		VILLARD
Thérapeutique		ARLOING (F.)
Pharmacologie		ETIENNE MARTIN
		GOURMONT (P.)
		PIC
		MOREAU

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargés d'un cours de :	Pathologie externe	VALLAS
—	Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
—	Chimie minérale	BARRAL
—	Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEI
Embryologie	GRAVIER
Orthopédie	LAROYENNE
Puériculture et hygiène de la première enfance	CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.
 NOGIER
 LERICHE
 THEVENOT (Léon)
 TAVERNIER
 CADE
 GARIN

MM.
 SAVY
 FROMENT
 THEVENOT (Lucien)
 PIERY
 COTTE
 DUROUX

MM.
 TRILLAT
 SARVONAT
 FLORENCE G.
 ROCHAIX
 CORDIER
 ROUBIER

MM.
 FAVRE
 BONNET
 NOEL, chargé des
 fonctions.

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. NICOLAS, Président ; GARIN, Assesseur

MM. SAVY et SARVONAT, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A TOUS LES MIENS

Bien faible témoignage de ma profonde affection et de ma grande reconnaissance.

À MON PRESIDENT DE THESE

M. LE PROFESSEUR NICOLAS

PROFESSEUR DE CLINIQUE SYPHILIGRAPHIQUE
ET DERMATOLOGIQUE, A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, j'adresse mes respectueux remerciements.

AUX MEMBRES DU JURÿ

A M. LE PROFESSEUR AGREGÉ, SARVONAT

*Qui a bien voulu s'intéresser à
notre travail et nous aider pour
l'étude expérimentale et biolo-
gique.*

A. M. LE DOCTEUR LAURENT

MÉDECIN DES HÔPITAUX DE SAINT-ETIENNE

*Qui après m'avoir bienveillamment
permis de puiser dans ses nom-
breuses observations, m'a rendu
la tâche facile grâce à ses judi-
cieux conseils.*

A M. LE DOCTEUR DEVUNS

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

CHEF DU LABORATOIRE DES HOSPICES CIVILS
DE SAINT-ETIENNE

*A qui nous devons de nombreuses
recherches bactériologiques. Nous
lui adressons nos plus vifs remer-
ciements.*

A M. ETIEVANT

PHARMACIEN DES HOSPICES CIVILS DE SAINT-ETIENNE

*Nous adressons nos sincères remer-
ciements.*

A MES MAÎTRES

Dans les Hôpitaux de Grenoble :

M. LE PROFESSEUR PERRIOL

PROFESSEUR DE CLINIQUE CHIRURGICALE A L'ÉCOLE
DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

M. LE DOCTEUR BOSQUETTE (*In memoriam*)

CHIRURGIEN DES HÔPITAUX

M. LE DOCTEUR CORNELOUP

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Dans les Hôpitaux de Lyon :

M. LE PROFESSEUR NOVE-JOSSERAND

M. LE PROFESSEUR WEILL

*Nous adressons nos respectueux
remerciements.*

A MES MAÎTRES

Dans les Hôpitaux de Saint-Etienne (1920-1923) :

MM. LES DOCTEURS BEUTTER

CROIZIER

DESCOS

DUJOL

GONNET

MOREAU

NORDMAN

PERRENOT

Qu'ils veuillent bien recevoir ce témoignage de notre respectueuse gratitude.

A MES AMIS

HISTORIQUE

L'idée de faire intervenir l'arsenic dans le traitement de la syphilis est fort ancienne. Les sulfures d'arsenic étaient utilisés par la médecine gréco-romaine dans le traitement des ulcères de mauvaise nature. Au Moyen âge Lanfranchi, chirurgien éminent de Milan, fixé à Paris, employait la mixture arsenicale qui porte son nom au traitement des ulcères de la verge et plus tard l'usage de cette mixture fut généralisé dans le traitement des ulcères syphilitiques par Guy de Chauliac, Ambroise Paré, Thierry, Van Swieten, etc... Les tisanes de Vigarous, de Feltz, de Lisbonne, la tisane lusitanienne semblent avoir dû leur action à l'arsenic qu'elles contenaient.

Au commencement du XIV^e siècle, Bielt a utilisé l'arsenic dans les syphilis anciennes, dans les états cachectiques, surtout en présence de graves complications et lorsque le mercure avait été employé sans succès. Dès 1818, il obtenait d'heureux résultats dans le traitement de la syphilis constitutionnelle par l'arséniate d'ammoniaque.

Hunt, en Angleterre, vers 1850, discute de la valeur comparée des préparations mercurielles et des préparations arsénicales dans le traitement des accidents secondaires de la syphilis, Ricord et Mauriac prescrivent la

liqueur de Donovan, association ioduro-arsénico hydrargyrique. Les eaux arsénicales, particulièrement celles de la Bourboule, étaient réputées très utiles dans la cure de la syphilis.

Jusqu'à la fin du XIX^e siècle, la thérapeutique n'employait que l'acide arsénique et l'acide arsénieux ainsi que leurs dérivés arsénite de potassium et arséniate de soude. Ces formes arsénicales très toxiques et peu maniables étaient d'une utilisation délicate et dangereuse. Et bien que certains composés arsénicaux organiques aient été connus, les anciens cliniciens s'adressaient plutôt aux composés minéraux de ce métalloïde.

Bunsen, en 1843, avait bien fait connaître la faible toxicité de l'acide cacodylique. Jocklein, en 1864, et Renz, en 1865, l'avaient préconisé dans le traitement de certaines affections cutanées, mais c'est à Gautier et à Danloz que l'on doit les premières recherches importantes sur l'utilisation rationnelle des composés arsénicaux organiques.

Ces deux auteurs marquèrent les débuts de l'histoire pharmacodynamique des composés organiques de l'arsenic avec leurs belles études sur les cacodylates. Ils démontrèrent la possibilité de nombreuses combinaisons organiques arsénicales. Ces formes permettaient l'emploi de l'arsenic à des doses beaucoup plus fortes, à des doses vraiment utiles, sans toutefois atteindre les doses dangereuses, comme on risquait de le faire avec les arsénicaux minéraux. En 1900, Gautier signalait dans ses mémoires sur les arsénicaux organiques, les remarquables résultats obtenus avec les cacodylates et l'arrhénal dans les syphilis secondaires ou tertiaires. En 1901, à l'Hôpital Saint-

Louis, Brocq, expérimentant les arsénicaux, constatait leurs heureux effets dans vingt-quatre cas sur trente et un restés rebelles au traitement mercuriel. Ces observations étaient confirmées par deux spécialistes : les docteurs Endlitz et Gastou.

Il est vrai que les arsénicaux étaient encore presque toujours employés en association avec le mercure. C'était seulement à titre d'adjuvant que l'arsenic était utilisé et pour faire bénéficier les malades d'une médication reconstituante usitée dans une foule de cas, en vue d'augmenter la résistance de l'organisme à une affection quelconque. On l'admettait seulement comme susceptible de renforcer l'action spécifique du mercure.

Ce n'est qu'après la découverte, en 1903, par Schaudinn, de l'agent causal de la syphilis, le tréponème pallidum, qu'apparaît la notion de l'action spécifique et parasiticide de l'arsenic. L'hypothèse d'une certaine parenté du tréponème avec les trypanosomes, l'analogie entre la syphilis et la dourine incitent à étudier de plus près les effets dans la syphilis, des préparations arsénicales qui avaient donné de beaux succès dans les trypanosomiasés et la dourine. Ce sont, en effet, les recherches accomplies de différents côtés pour découvrir un médicament doué d'une action spécifique vis-à-vis des trypanosomes qui devaient faire triompher l'action parasiticide de l'arsenic dans le traitement de la syphilis. La syphilithérapie devait bénéficier de nombreuses combinaisons organiques arsénicales expérimentées dans le traitement des maladies à trypanosomes et l'historique de l'arsénothérapie de la syphilis est un peu celui de la chimiothérapie des trypanosomiasés.

Les premiers explorateurs africains, en raison de l'état d'anémie des animaux atteints de trypanosomiasés bien avant que l'on connut la nature de ces maladies, avaient employé des liqueurs arsénicales. Lingard, aux Indes, reconnut l'efficacité de l'acide arsénieux dans le surra. Bruce, dans le traitement du Nagana chez les équidés, au Zouzouland, employa avec quelques succès l'arséniate de soude.

Les premières recherches expérimentales sont dûes à Laveran qui opéra sur les petits animaux de laboratoire : rats, souris, chiens. Les essais furent faits avec l'acide arsénieux, en injection hypodermique. Mais les inconvénients de l'acide arsénieux ne tardèrent pas à lui apparaître. Les accidents locaux des injections sous-cutanées, la trop grande toxicité de l'acide arsénieux, son action thérapeutique de trop courte durée « in vivo » arrêtaient ses recherches.

Devant l'insuccès de l'acide arsénieux, il fallait utiliser un autre produit possédant comme lui la propriété d'atteindre « in vivo » les parasites, mais de toxicité moindre, d'un emploi plus facile et d'une action thérapeutique plus durable.

Malgré les essais faits avec les substances colorantes, le trypanrot de Ehrlich et Shiga, le trypanbleu de Nicolle et Mesnil, les corps de la série du tryphenylméthane, on poursuivait les recherches dans le domaine de l'arsénothérapie avec l'atoxyl. Ce nouveau corps fut expérimenté par Thomas et Breinls, en 1905, dans les trypanosomiasés et la syphilis.

La série des expérimentateurs de l'atoxyl est fort longue et, pour ne parler que des principaux, nous citerons

les essais de Ayres Kopke dans la maladie du sommeil, les travaux de laboratoire de Mesnil et Nicolle, Aubert, les recherches de Uhlenhuth, Gros et Bickel dans la spirillose des poules, la dourine des chevaux. Simultanément, Uhlenhuth, Hoffmann et Koscher, en Allemagne, Salmon en France, expérimentent l'atoxyl sur des animaux syphilités, puis tentent son application à l'homme.

L'atoxyl, sel sodique de l'acide para-amino-phenyl-arsénique, avait été découvert, en 1863, par Bechamp, de Montpellier. Il fut expérimenté au point de vue toxicité par Blumenthal. Ehrlich, dès le début de ses études sur les trypanosomes, en 1903, l'avait également étudié, mais il l'avait abandonné parce qu'il lui avait semblé n'exercer aucune action « in vitro » sur le parasite.

Les résultats de l'emploi de l'atoxyl dans le traitement de la syphilis furent assez nets pour que, dès 1907, Salmon put se croire autorisé à le présenter comme un médicament spécifique de l'avarie. Les observations favorables se multiplièrent, mais on constatait en même temps de nombreux cas de troubles visuels allant jusqu'à la cécité absolue et définitive. Ces accidents oculaires durent faire renoncer à l'emploi de l'atoxyl.

L'action parasiticide de l'arsenic dans les maladies à protozoaires était établie et le problème se posait de trouver de nouvelles formules arsénicales dans lesquelles l'action toxique étant atténuée, l'action spécifique curative subsisterait. Gautier avait montré la voie avec ses travaux sur les cacodylates et l'arrhénal. En même temps qu'il vérifiait la moindre toxicité des combinaisons organiques arsénicales, il démontrait la possibilité, après avoir bien déterminé la structure d'un corps, de lui faire

subir des modifications, des substitutions dans ses chaînes latérales tout en lui conservant son noyau commun et sa structure essentielle.

Grâce à la présence d'un noyau carboné, l'arsenic, tout en perdant sa toxicité dangereuse, voit s'accroître ses propriétés curatives. Gautier, Danlos, Mouneyrat purent ainsi créer toute une série de corps sur le modèle du méthylarsinate. Mouneyrat, en France ; Ehrlich, en Allemagne, employant les méthodes systématiques de la pharmacodynamie synthétique, fabriquèrent et expérimentèrent une longue série d'arsénicaux possédant les mêmes qualités spécifiques et curatives, mais d'une toxicité très atténuée.

Mouneyrat a étudié les différents moyens de désintoxication de l'organisme vis-à-vis des composés nocifs qui le pénètrent. Ces travaux devaient le conduire à cette notion que l'organisme se défend contre les corps toxiques en les engageant dans de nouvelles combinaisons organiques ou groupement d'élimination. Il les étudia et tenta l'introduction de molécules arsénicales actives à ces différents groupements de désintoxication. Sachant que les acides sulfonés dérivés des phénols, sont moins toxiques que ceux-ci et usant d'un procédé d'un usage courant pour diminuer la toxicité des corps aromatiques, il a cherché à obtenir un dérivé benzo-sulfoné de l'atoxyl : l'acide benzo-sulfone-para-amino-phényl-arsénique, dont le sel de soude a constitué « l'hectine » et le sel de mercure « l'hectargyre ».

L'introduction de « l'hectine » dans la thérapeutique antispécifique par Mouneyrat et Balzer, en 1909, constitua un grand progrès, car elle est beaucoup moins toxi-

que que l'atoxyl tout en étant assez active. Cependant, l'emploi de « l'hectine » peut amener des accidents qui, bien qu'assez rares, ne sont pas négligeables (amauroses passagères ou même persistantes).

Simultanément, des études analogues étaient dirigées en Allemagne par Ehrlich et ses collaborateurs avec une rigueur scientifique remarquable. Leurs recherches méthodiques devaient aboutir à la découverte du dioxydiamidoarséno-benzol. Ce nouveau produit fut appelé « 606 », d'après son numéro d'ordre dans la série des expériences. Mais on pourrait croire qu'Ehrlich n'a eu que le seul mérite d'avoir su exploiter avec de puissants moyens d'action la voie ouverte par ses devanciers. Il n'en est rien. Non seulement, il créa de nombreux dérivés arsénicaux, mais encore il détermina la toxicité de chacun de ces composés nouveaux, étudia l'influence thérapeutique que pouvaient y apporter les modifications de formule, fit une étude expérimentale de leur action curative, d'abord sur des animaux de laboratoire, puis chez l'homme et enfin édifia une véritable chimiothérapie des arsénicaux dans les spirilloses et les trypanosomiasés.

Le principe fondamental qui a servi de point de départ aux conceptions d'Ehrlich sur la chimiothérapie a été le suivant : l'action d'un corps chimique est essentiellement subordonnée à sa fixation sur le parasite « corpora non agunt nisi fixata ». Les parasites ne peuvent être détruits que par des corps présentant avec eux certaines affinités, par des substances qu'ils sont capables de fixer. Ces corps capables de se fixer sur les parasites furent nommés par Ehrlich « parasitotropes ». Mais il est nécessaire en même temps que les corps présentant une certaine affi-

nité pour le parasite et susceptibles de le détruire en se fixant sur lui, ne lèsent pas l'organisme qu'il s'agit de débarrasser du parasite. Il existe, en effet, des substances parasitotropes qui sont également toxiques pour les organes vitaux en se fixant sur eux. En un mot, ces corps sont à la fois « parasitotropes » et « organotropes ».

Toutes les substances parasitotropes ne peuvent donc être employées comme parasitocides et le problème de toute thérapeutique consiste à trouver des corps peu organotropes et parasitotropes aux maximum, c'est-à-dire peu toxiques et très parasitocides.

L'expérience « in vitro » ne suffit pas pour déterminer les substances médicamenteuses susceptibles d'être employées à titre de parasitocides. En effet, si elle renseigne dans une certaine mesure sur le parasitropisme d'un corps, elle ne peut donner la moindre idée sur son organotropisme. Seule l'expérience « in vivo » peut faire connaître ce pouvoir toxique ou organotrope.

Ehrlich a donc étudié le pouvoir de fixation des corps arsénicaux sur les organismes cellulaires, les trypanosomes en particulier. Ce sont ses recherches sur les races arséno-résistantes qui lui ont permis de se rendre compte du mécanisme de cette fixation. Sans difficulté, on parvient, en faisant agir des substances, par exemple : de la fuchsine, et en expérimentant sur des souris, on arrive à obtenir des races de trypanosomes qui sont devenues insensibles à ces substances. Ces races sont « médicamento-résistantes » et dans le cas présent « fuchsino-résistantes ».

Dans cet ordre d'idées, trois groupes de substances se sont comportés d'une façon analogue :

1° Les arséniaux : l'acide arsénieux, l'atoxyl, l'arséno-phénylglycine, l'arsénobenzine, le néoarsénobenzine ;

2° Les couleurs azoïques, le trypan rouge de Weinberg, le trypanbleu de Mesnil ;

3° Certaines couleurs basiques de la série du triphénylméthane, le violet de Méthyle, la fuchsine, etc...

Si on a rendu une race fuchsino-résistante, cette¹ race est devenue résistante vis-à-vis de toutes les substances de la même classe : violet de méthyle et autres, mais elle concerne la même sensibilité vis-à-vis des substances des deux autres groupes. Il faut donc admettre dans le protoplasma des trypanosomes des groupements chimiques particuliers, les « chimiocepteurs » possédant une affinité spéciale pour les corps d'un groupe donné et susceptibles de les fixer. Il y aurait dans les parasites différents « chimiocepteurs » spécifiques et, par exemple, chez les parasites sensibles à certains groupes arsénicaux, un « arsénocepteur » qui fixerait l'arsenic, un « acéticocepteur » qui fixerait l'acétyl, etc... Dans le phénomène de médicament-résistance, l'affinité purement chimique des chimiocepteurs, des parasites, se trouve diminuée, et cette diminution de l'affinité permet d'expliquer pourquoi, par exemple, les races de trypanosomes arsénorésistantes exigent des doses d'arsénicaux bien plus considérables pour être anéanties, car l'avidité moindre ne peut être vaincue que par un excès d'arsénicaux. Certains chimiocepteurs peuvent appartenir à des espèces de parasites très différentes et ne sont pas l'apanage d'une seule espèce. Cette notion a une grande importance pratique parce que certains médicaments destinés à saturer les

« cepteurs » d'une espèce, exercent leur action toxique sur l'élément pathogène d'autres maladies.

Lorsqu'on veut créer des médicaments spécifiques, la première condition est donc qu'ils possèdent un groupe spécial capable d'être fixé par les chimiocepteurs du parasite. Ce groupement « d'accrochage », de fixation, c'est « l'haptophore ». Mais cela ne suffit pas. Il est nécessaire que ces médicaments contiennent un autre groupement qui interviendra pour effectuer l'empoisonnement cellulaire du parasite : c'est le toxophore. Le médicament chimiothérapique peut être comparé à une flèche dont la pointe représente le groupe haptophore qui se fixe sur le chimiocepteur du parasite ; dont la tige est le noyau chimique et le venin le groupe toxophore.

Nous avons vu que les médicaments sont à la fois organotropes et parasitotropes. L'organotropisme résulte du fait que les différentes cellules de l'organisme possèdent différents chimiocepteurs de la même nature que ceux que possèdent les parasites. Cette affinité des cellules de l'organisme ressort non seulement de l'action du médicament, mais elle se manifeste encore pour les matières colorantes. Nous savons le parti qu'a su en tirer l'anatomie pathologique et la technique bactériologique pour la différenciation de certaines cellules ou de certaines bactéries.

Les parasites possédant un grand nombre de chimiocepteurs différents, il faut en trouver un parmi ceux-ci qui n'ait pas son semblable dans les cellules de l'organisme. Il sera possible alors de construire un médicament idéal dont le groupe haptophore n'aura d'affinité que pour ce chimiocepteur du parasite. Ce médicament ne

sera pas toxique pour l'organisme parce qu'il ne s'y fixera pas. Cet idéal est difficilement réalisable, mais le moins que l'on puisse demander, c'est que le parasitropisme, d'un médicament soit supérieur à son organotropisme. En un mot, le rapport entre la dose thérapeutique (C) et la dose minima toxique (T) doit être une fraction de l'unité aussi petite que possible. Un des plus graves inconvénients de l'acide arsénieux est que la dose thérapeutique est très voisine de la dose toxique. Le rapport C/T n'est guère inférieur à 1. Ce fait rend l'acide arsénieux, difficile à employer car, en pareil cas, il faut se méfier des sensibilités individuelles, des idiosyncrasies, et il arrive toujours que, pour un certain nombre de malades, la dose thérapeutique est une dose toxique. Avec l'atoxyl on a une marge plus grande. Le rapport est d'environ 1/2.

Telle est dans ses grandes lignes la conception chimiothérapique des spirilloses et des trypanosomiasés établie par Ehrlich et basée sur des recherches chimiques très complètes sur les matières colorantes. Lorsque Ehrlich eût connaissance des résultats obtenus par Thomas et Breinls, en 1905, il reprit ses études sur l'atoxyl, se proposant d'appliquer aux arsénicaux sa méthode très générale de chimiothérapie. Il fit, avec Bertheim, une étude très approfondie de la constitution chimique de l'atoxyl et démontra que, contrairement à ce qu'avaient admis les premiers auteurs français faisant de l'atoxyl une anilide de l'acide métarsénique, il s'agissait en réalité du sel sodique de l'acide para-amino-phényl-arsénique. Il résuma ainsi son programme thérapeutique « un produit d'une action thérapeutique étant donné, combiner les

homologues et les dérivés les plus divers de ce produit, expérimenter la valeur de chacun, et prenant pour base les résultats ainsi obtenus, essayer d'obtenir des corps possédant des qualités thérapeutiques de plus en plus parfaites ».

Ce travail de synthèse chimique qui se proposait d'obtenir des préparations de même ordre, mais d'un pouvoir curatif plus élevé et de toxicité moindre, fut poursuivi par Ehrlich avec la collaboration de Bertheim. en partant de l'acide amino-phényl-arsénique :

FORMULE 1



Il est arrivé d'abord à son dérivé acétylé qui était l'arsacétine,

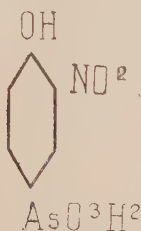
FORMULE 2



qui eut une certaine vogue. Parmi les nombreux corps, plus ou moins voisins, qu'ils préparèrent par la suite,

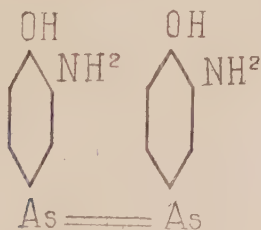
nous citerons les produits de réduction de l'acide p.-oxy-méto-nitro-phényl-arsénique.

FORMULE 3



En effet, en réduisant cet acide on obtient des produits différents selon qu'on se contente d'opérer une « réduction ménagée » où bien que l'on cherche à la pousser à fond. Dans ce dernier cas, on obtient le dérivé suivant :

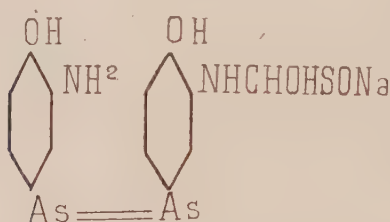
FORMULE 4



C'est le remède bien connu sous le nom de Salvarsan, qui se trouve dans le commerce sous forme de chlorhydrate. On est obligé de le dissoudre dans l'eau pour le transformer en sel sodique avant son emploi. Rappelons qu'on a remédié en partie à cet inconvénient par la préparation du « Néo Salvarsan », en français « Néoarsénobenzène ». C'est le dioxy-diamino-arsénobenzène méthyl-

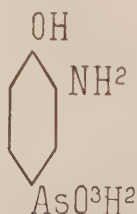
lène sulfoxylate de soude. Il se présente sous l'aspect d'une poudre fine, jaune, d'une coloration analogue à celle du salvarsan. L'odeur est éthérée avec parfois un relent alliacé. Il est très soluble dans l'eau et donne une préparation neutre qu'il n'est pas nécessaire d'alcaliniser. On le renferme dans des ampoules vides d'air pour éviter l'oxydation qui le rend toxique. Sa dissolution dans l'eau doit être faite extemporanément,

FORMULE 5



Nous avons vu que l'on peut mener la réduction de l'acide oxy - nitro - phényl - arsénique (formule 3), avec ménagement de manière à toucher le groupe nitro (NO^2) et de laisser intacte la fonction arsinique ($\text{As O}^3 \text{H}^2$). Par une telle « réduction ménagée » on est conduit à l'acide oxy-amino-phényl-arsinique,

FORMULE 6

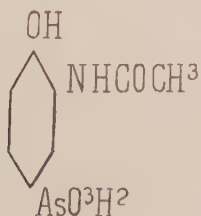


qui est un proche parent de l'atoxyl et dans lequel l'ar-

senic est pentavalent. Dans les corps précédents, l'arsenic se présentait sous forme trivalente. Ehrlich et Hata estimaient que c'est sous cette forme que l'arsenic se montre plus efficace. En réalité, on sait bien que son action « in vitro » est faible mais elle se manifeste « in vivo » et on a des raisons de penser que les arsénobenzènes deviennent plus actifs en se transformant en arsénoxyde dans l'organisme par un processus d'oxydation. On peut arriver à ce même arsénoxyde, comme nous venons de le voir, par le procédé de « réduction ménagée ». Il suffit pour se convaincre de la parenté de l'acide oxy-amino-phényl-arsénique avec l'atoxyl de jeter un coup d'œil sur les deux formules 1 et 6.

L'acide oxy-amino-phényl-arsénique était déjà connu par Ehrlich et ses élèves. Nous le trouvons mentionné dans les brevets d'invention pris par la Maison Meister-Lucius et Bruning, de 1909 à 1912. Nous ne citerons que la patente britannique n° 25493 (1912). Aux mêmes sources on trouve les indications concernant le dérivé acétylé correspondant : l'acide oxy-acétyl-amino-phényl-arsénique,

FORMULE 7



qui est le parent de l'arsacétine (formule 2).

Les Allemands fascinés par les résultats obtenus avec le Salvarsan ne se sont que très peu occupés de ces acides et ce n'est que tout récemment que l'on a repris leur étude pharmaco-dynamique.

A la découverte de tous ces nouveaux composés arsénicaux par Ehrlich s'est ajouté un second labeur. Il en a fait l'essai expérimental thérapeutique sur les animaux. Ces études expérimentales entreprises sous la direction de Hata, en particulier, ont porté d'abord sur les matières colorantes (bleu de méthylène, nagarot, trypanrôt, trypanbleu) puis sur les dérivés arsénicaux (atoxyl, arsacétine, arséno-phényl-glycine, acide oxy-para-amino-phényl-arsénique, arséno-phénol, dioxy, diamidoarséno-benzol ou « 592 » et son acide le « 606 ».

L'expérimentation a été faite « in vitro » et « in vivo » : c'est-à-dire action de ces corps sur des préparations de spirilles et injection du composé étudié chez des animaux préalablement infectés. Le but poursuivi était de trouver un médicament définitif, d'en préciser les doses utiles, pour amener la guérison d'emblée, la stérilisation définitive. Tout cela a exigé la préparation de cultures de virulence atténuée, des inoculations successives, avec jusqu'à 100 à 200 passages, l'essai de plus de 200 corps différents de la série arsénicale pour une seule affection parasitaire, une observation journalière des effets cliniques des examens biologiques et bactériologiques minutieusement contrôlés et comparés. C'est véritablement là l'œuvre immense qui devait doter la syphillithérapie d'un médicament qui, s'il n'a pas réalisé « la Thérapia Sterilans Magna » est resté jusqu'ici le médicament le plus actif, le véritable médicament d'attaque de la syphilis.

Le nombre des préparations du groupe des arsénobenzènes s'est encore accru dans ces dernières années et, pour ne parler que des principales, nous citerons le dioxydimidoarsénodenenestibio-bromo-argentique ou luargol, préparé par M. Danysz ; le tétraoxydiphosphaminodiar-sénobenzène ou galyl, découvert par Mouneyrat en 1913 ; le sel de sodium de l'éther sulfureux acide du monométhylolaminoarsénophénol ou sulfarsénol, préparé par Lehnhoff-Wyld et expérimenté par Lévy-Bing et Gerbay (1919).

Simultanément et indépendamment, dans le cours de l'année 1922, aux Etats-Unis Shamberg, Say Frank, George W. Raiziss, John, A. Kolmer et, en France MM. Fourneau, Levaditi, Navarro-Martin ont repris l'étude des acides arsiniques à arsenic pentavalent qu'Ehrlich avait abandonnée concluant à la supériorité des arsénobenzènes où l'arsenic est trivalent. Fourneau s'est rallié à l'acide acétyl-oxy-amino-phényl-arsénique et en confia l'étude expérimentale à Levaditi et Navarro-Martin, les essais cliniques à Guéniot et Fournier.

Les résultats expérimentaux et cliniques obtenus par ces auteurs ont pleinement confirmé les données sur lesquelles s'appuyaient leurs travaux. Nous avons tenté également l'application d'un dérivé du « 190 » de M. Fourneau, dérivés que les Usines du Rhône ont obligeamment mis à notre disposition.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE

Nous avons vu qu'Ehrlich, après avoir étudié l'acide oxy-amino-phényl-arsénique, ne tarda pas à l'abandonner et avec lui tout le groupe des composés arsénicaux à arsenic pentavalent (atoxyl, arsacétine, « 190 », etc...) Il conclut à la supériorité de la série des arsénoïques où l'arsenic est trivalent. Ces deux groupes inactifs « in vitro » sont cependant spirillicides « in vivo » les uns par un processus de réduction, les autres par un processus d'oxydation. D'autre part, les essais faits par Ehrlich avec les acides arséniques lui avaient donné des troubles nerveux se traduisant chez l'homme par de l'amaurose (atoxyl) et chez les animaux par des mouvements convulsifs et des phénomènes giratoires.

Telles sont les conclusions qu'Ehrlich a tiré de son étude des acides arséniques. Que faut-il en penser et quels sont les arguments qu'ont apporté les promoteurs de l'acide oxy-amino-phényl-arsénique ?

L'efficacité d'un corps « in vitro » sur les parasites ne saurait déterminer sa spécificité « in vivo ». Nous voyons dans les expériences d'Ehrlich sur les souris atteintes de fièvre récurrente, que le bleu de méthylène, par exemple, qui possède « in vitro » toutes les propriétés spirillicides très marquées, n'exerce qu'une action destructive très

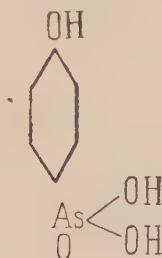
atténuée sur les parasites « in vivo » et cause même une exaltation de virulence des spirilles. Ce phénomène s'explique par ce fait que le bleu injecté, substance plus organotrophe que parasitotrope, est fixé en grande partie par les organes. C'est le rapport C/T qui est le plus important à déterminer et nous savons que les antiseptiques si puissants dans une culture microbienne n'agissent pas chez l'animal infecté. Nous voyons encore dans les travaux d'Ehrlich que les acides arséniques se sont montrés aussi actifs que les arsénoïdes et que, dans le seul cas où l'acide oxy-amino-phényl-arsénique ait été comparé au dioxydiamidoarsénobenzol, le rapport C/T a été sensiblement le même pour l'un et l'autre. C'est également le cas pour l'acide dichlorophénolarsénique comparé à l'arsénoïque correspondant.

On a parlé beaucoup des accidents nerveux dûs à l'emploi de l'atoxyl. M. Fourneau, d'après ses propres recherches et les travaux entrepris à l'Institut Rockefeller par MM. Jacob et Heidelberger, pense qu'ils sont dûs à des impuretés de l'atoxyl et des acides arséniques employés par Hata. Pour l'atoxyl, il est permis de penser que les proportions notables d'arsanilate de soude qui y ont été décelées par M. Fourneau peuvent être incriminées, à juste titre, dans les cas d'amaurose, heureusement fort rares.

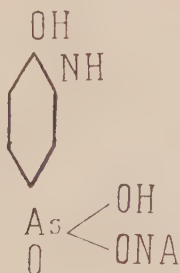
L'acide amino-phényl-arsénique, moins toxique que l'oxyde amino-phényl-arsénique, possède, d'après les travaux de Hata, le même rapport C/T que le dioxydiamidoarsénobenzol. Cependant, il provoquerait des accidents secondaires semblables à ceux donnés par l'acide chlorophénolarsénique et ne pourrait ainsi être utilisé en clini-

que. M. Fourneau, reprenant l'étude de ces acides, a fait préparer par ses collaborateurs un certain nombre de composés arséniques et s'est rallié en dernière analyse à l'acide oxy-amino-phényl-arsénique et à son sel de soude (189), obtenu par M. Trefouel. MM. Levaditi et Navarro-Martin se sont chargés de son étude expérimentale.

Le laboratoire des Usines du Rhône, partant également de l'acide oxyaminophényl-arsénique ou « 189 »,



et de son sel de soude,



se sont adressés au produit acétylé le « 190 » (formule 7) qui s'est fait remarquer par sa grande stabilité (les solutions aqueuses du 189 noircissant en quelques minutes

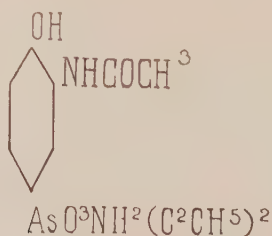
à l'air). C'est l'acide oxy-acétyl-amino-phényl-arsénique :



Mais ce corps est pratiquement insoluble dans l'eau. Les Usines du Rhône se sont alors orientées vers les sels connus de cet acide.

Le sel sodique, qui cristallise avec 3 ou 5 molécules d'eau, peut former des solutions aqueuses contenant 12 à 13 % de sel anhydre. Mais ces solutions sont sur-saturées et il arrive fréquemment que le sel se précipite, sous forme de cristaux, au fond de l'ampoule. Ce phénomène peut se produire plusieurs mois après la dissolution et rend le produit inutilisable. Le chauffage même ne peut redissoudre le produit.

Le sel potassique, plus soluble, a donné sur l'animal des accidents d'ordre toxique, qui a dû le faire rejeter. Les Usines du Rhône se sont adressées au sel d'une base organique, la diéthyl-amine et ont préparé le para-oxy-méta-acétyl-amino-phényl-arsinate de diéthyl ammonium.



Ce dérivé donne, en effet, des solutions aqueuses à 25 %, neutres, très stables, incolores, pouvant être stérilisées. C'est « l'Acétylarsan ».

Les essais sur l'animal ont démontré une parfaite tolérance. Nous exposerons plus loin le résultat des expériences que M. le professeur agrégé Servonnat nous a obligeamment communiqué.

Les propriétés antisypilitiques du « 190 » ont été bien étudiées par MM. Levaditi et Navarro-Martin dans la spirillose des poules et la syphilis expérimentale du lapin. Leurs conclusions peuvent se résumer ainsi :

1° Injection sous-cutanée a été très bien supportée et n'a donné ni tuméfaction, ni induration, ni nécrose. La résorption a été rapide et totale.

2° L'acide oxy-amino-phényl-arsénique, son sel de soude et son dérivé acétylé jouissent de propriétés curatives et préventives dans la spirillose des poules et la syphilis du lapin.

3° Il faut au moins 1 centigr. à 2 centigr. de sel par kilo d'animal pour déterminer la guérison définitive des lésions et empêcher la récédive.

4° Le rapport C/T est de 1/4 pour le « 190 », alors qu'il est de 1/8 pour le « 606 ».

5° La toxicité de ces sels est des plus faibles aux doses tolérées et utiles.

L'emploi de l'acide oxy-amino-phényl-arsénique dans la fièvre récurrente des souris s'était montré pour Hata aussi actif que le « 606 ». Cependant, cet auteur avait noté chez les animaux, à partir de la dose de 0,025 millig. par 20 gr. de souris, l'apparition de tremblements cloniques de la tête, de mouvements choréiques et giratoires

(souris danseuses). Dans les nombreuses expériences de M. Navarro-Martin, les doses inférieures à 30 milligr. par 20 gr. de souris n'ont pas produit d'accidents de cet ordre. Il s'agissait, dans les expériences de Hata, de phénomènes d'intoxication aiguë avec des doses trop élevées. Les médicaments usuels de notre pharmacopée ne donnent-ils pas également, employés à haute dose, des accidents d'intolérance.

Pour Navarro-Martin, la dose de 30 milligrammes est très bien tolérée et l'animal augmente de poids. A partir de 35 milligrammes, les signes d'intoxication sont l'incoordination des mouvements et l'apparition de mouvements convulsifs de la tête survenant 24 heures à sept jours après l'injection. L'animal ne meurt pas, les troubles disparaissent le plus souvent. Quelquefois, on obtient une souris danseuse qui vit ainsi longtemps sans voir son état général en souffrir. Avec 50 milligrammes, l'animal meurt, après un rapide amaigrissement, en 4 ou 5 jours.

Les solutions oxydées se sont montrées plus toxiques et 25 milligrammes suffisent à tuer une souris en 8 ou 10 jours. Dans le nagana des souris, l'action spirillicide du 189 et de ses dérivés est aussi rapide que celle de l'atoxyl. Avec des doses suffisantes, en 4 ou 5 heures, les trypanosomes ont disparu de la circulation. Dans l'infection expérimentale des souris par le trypanosoma rhodiense, la dose de 7 milligrammes par 20 grammes de souris, semble être la dose curative d'emblée. Le rapport C/T est de 1/5, coefficient plus favorable que celui de l'atoxyl (1/2) et celui de l'arséno-phényl-glycine (1/3).

M. le Professeur Sarvonat a bien voulu reprendre

l'étude de la toxicité de ces corps et, en particulier, du para-oxy-méta-acétyl-arsinate de diethyl ammonium ou « Acétylarsan ».

Employant successivement les trois voies : sous-cutanée, intra-musculaires et intra-veineuse, soit avec l'acide oxyamino-phényl-arsénique, soit avec son sel de soude, soit, en dernier lieu, avec l'acétylarsan, ses résultats expérimentaux se sont montrés sensiblement identiques pour ces trois corps.

SOURIS BLANCHE

Injection musculaire (une seule injection).

- 5 c/gr. par kilog. : bien toléré.
- 10 c/gr. par kilog. : bien toléré.
- 12 c/gr. par kilog. : mort en cinq jours.
- 15 c/gr. par kilogr. : toléré ; mort en 6 jours.
- 20 c/gr. par kilogr. : toléré.
- 25 c/gr. par kilogr. : mort en cinq jours.
- 30 c/gr. par kilogr. : mort la nuit ; congestion et œdème pulm.
- 35 c/gr. par kilog. : mort la nuit ; congest. et œdème pulm.

Injection tous les jours

0,005 milligr. après 3 semaines : paresseux, perd ses poils, déviation de la tête ; ophtalmie à gauche ; mort en 1 mois.

1 c/gr. : très paresseux au 35^e jour ; abandonné ; bien portant 3 semaines après.

2 c/gr. : 1) Un peu paresseux en 3 semaines ; perd ses poils ; mort en un mois.

2) mort le 23^e jours ; foie gras, reins congestionnés.

5 c/gr. : 24 jours couché sur le flanc ; paralysie train post. ataxie ; mouvements convulsifs de la tête et membres sup. ; meurt quelques instants après.

10 c/gr. : 1) mort en deux jours ; congestion broncho-pulm., œdème pulm., hémorrh. intestinales ; reins normaux.

2) Au 24^e jour paresseux ; arrêt de l'expérience au 32^e jour ; bien portant un mois après

15 c/gr. : 1) convulsions au 3^e jour ; mort en 4 jours ; foie gras, reins pâles.

2) Secousses, 3^e jour ; mort le 14^e jour (tuberculeux).

20 c/gr. : mort 3^e jour ; congest. pulm. foie gras ; contenu intestinal coloré abondamment par la bile.

25 c/gr. : gêne de la marche au 2^e jour ; mort le même jour. Hémorrh. intestinales ; reins normaux ; poumons congestionnés ; foie gras.

RAT

Injection intra-veineuse (saphène)

5 c/gr. : bien toléré.

10 c/gr. : mort en jours ; congestion abdominale.

15 c/gr. : 1) mort en 7 jours ;

2) mort en 7 jours.

20 c/gr. : 1) mort en 4 jours ;

2) mort en 4 jours.

25 c/gr. : 1) mort en 2 jours ;

2) mort en quelques heures (enceinte).

LAPIN

Ingestion tous les jours

0,10 : diarrhée en un mois ; mort 34^e jour.

0,15 : mort en 14 jours.

0,20 : mort en 18 jours.

0,25 : mort en 9 jours ; congestion et œdème pulmonaire ; hémorrh. gastrique.

0,35 : mort en 7 jours.

Injection intra-veineuse (une seule)

0,10 : toléré.

0,20 : toléré.

0,25 : toléré.

0,40 : toléré.

0,50 : vif le lendemain ; pas d'ictère ; pas de diarrhée ; mort en huit jours ; congestion pulm. ; petites hémorrh. ; surface reins.

1 c/gr. : mort en 2 jours ; mêmes lésions.

1 c/gr. 50 : mort en quelq. heures ; cong. et œdème pulm. ; congest. intestin. ; grosse albuminurie.

2 c/gr. : mort en quelques heures ; cong. et œdème pulm. ; congest. intestin. ; grosse albuminurie.

Injection intra-musculaire

30 c/gr. : toléré.

40 c/gr. : toléré.

50 c/gr. : convulsions en 2 jours ; mort en 5 jours.

COBAYES. — *Injections sous-cutanées tous les jours*

	0,20	0,15	0,10	0,05 par kilog tous les 8 jours
Acétylarsan 2 %.	Mort. 2 injections.	Paresseux au 2 ^e jour. Mort 4 inject.	Mort le lende- main. 1 inject.	Paresseux à la 3 ^e injection. Mort à la 4 ^e . Cong. pulm., foie pâle, ti- gré.
Atoxyl 10 %.	Mort le lende- main. Hémor- ragie poncti- forme d. reins. Cong. viscères.	Surlendemain, secousses et convulsions ; mort 3 jours (1 injection).	Le 3 ^e jour, rai- deur. Mort le 4 ^e . Congestion foie et pou- mon.	2 ^e jour, secous- ses tête ; mort 4 ^e jour, tuber- culeux.
Rhodarsan 10 %.	Mort le 3 ^e jour. (1 injection).	Raideur légère 3 ^e jour. Pares- seux le 9 ^e jour Mort le soir du 9 ^e jour. Nécro- se aux points d'injection.	Mort 9 ^e jour, congestion vis- cérale.	Mort après 3 injections. Congest. vis- cérale, foie gras, foyers nécrosés aux points d'inj.
	0,05	0,04	0,03	0,07
Atoxyl vieilli (odeur alliée)	6 injections to- lérées.	Mort subitem. 3 injections.	2 ^e injection sui- vie de convul- sions et mort en quelques minutes.	Injections tolé- rées pendant 2 mois.

COBAYE

Acétylarsan en ingestion

Tous les jours :

- 1 c/gr. : mort en 51 jours.
- 2 c/gr. : 1) mort en 1 mois ;
2) mort en 43 jours.
- 3 c/gr. : mort en 1 mois.
- 5 c/gr. : mort en 6 jours.
- 10 c/gr. : mort en 6 jours.
- 15 c/gr. : convulsions, et mort en 4 jours ; congest. pulm. ;
légère albumine.

2 fois par semaine :

- 5 c/gr. : pas d'albumine en 3 jours ; mort en 19 jours ;
cong. et hémorrh. intestinale.
- 10 c/gr. : toléré 3 semaines ; pas d'alb. en 5 jours.
- 20 c/gr. : pas d'alb. au 2^e jour ; mort en 5 jours ; pas
d'ictère.

COBAYE

Injection sous-cutanée (sel de soude acétylarsan)

- 5 c/gr. par kilog. : 1) bien portant 10 jours après ;
2) toléré ;
3) bien portant 1 mois après ;
4) toléré.
- 10 c/gr. par kilog. : 1) bien portant 10 jours après ;
2) toléré ;
3) bien portant 1 mois après ;
4) mort en 6 semaines.
- 12 c/gr. par kilog. : convuls. faciales en 3 jours ; mort en
4 jours ; cong. pulm. ; reins pâles ; album.

- 15 c/gr. par kilog. : 1) mort en 3 jours ;
2) traîne la patte le 4^e jour ; mort le 6^e jour ;
3) mort en 8 jours ; œdème et cong. pulm. ; foie et reins gras.
- 20 c/gr. par kilog. : 1) mort en 4 jours ;
2) traîne la patte le 4^e j. ; mort le 6^e j. ;
3) mort en 8 jour ; léger œdème pulm. ; foie un peu gras.
- 25 c/gr. par kilog. : convuls. le lendemain ; mort le 6^e jour ; congestion intestins et reins.
- 30 c/gr. par kilog. : mort le 5^e jour ; grosse congest. pulm. ; reins piquetés ; album.
- 35 c/gr. par kilog. : convuls. le lendemain ; mort le 3^e jour ; congestion et œdème pulm. piqué surface reins ; grosse album.

COBAYE

Injectons répétées

Tous les jours :

- 0 c/gr. 5 par kilog. : mort en 2 jours (femelle enceinte) ;
- 1 c/gr. par kilog. : 1) mort en 20 jours ;
2) mort en 51 jours.
- 2 c/gr. par kilog. : 1) mort en 6 jours (femelle enceinte) ;
2) mort en 1 mois ;
3) mort en 25 jours ; cong. pulm. ; foie gras, reins pâles piquetés.
- 3 c/gr. par kilog. : mort en 1 mois.
- 5 c/gr. par kilog. : mort en 22 jours.
- 10 c/gr. par kilog. : mort en 8 jours ; convulsions.
- 15 c/gr. par kilog. : mort en 3 jours ; cong. pulm. ; album.

COBAYE (Comparaison)

Injections sous-cutanées d'ateryl

5 c/gr. par kilog. : bien portant, 1 mois.

10 c/gr. par kilog. : paresseux le 3^e jour ; mort le 4^e jour.

20 c/gr. par kilog. : secousses de la tête et du cou le lendemain ; mort en 2 jours ; congestion poumons et reins.

L'étude toxicologique de l'acétylarsan comprend encore quelques points à étudier, en particulier son élimination et son action sur le sérum.

Nous avons eu dans le service de M. le Docteur Laurent, l'occasion de suivre l'élimination de l'arsenic chez un certain nombre de malades. Nos recherches ont été exécutées par M. Etiévant, pharmacien des Hôpitaux de Saint-Etienne, par la méthode de l'hydrogène naissant et du papier au sublimé.

Nous avons pu constater qu'à la suite d'une injection sous-cutanée de 1 gr. d'acétylarsan l'élimination se faisait 5 heures après en grande masse ; elle se continuait en décroissant progressivement pendant 3 jours pour être complètement terminée le 4^e jour, soit 70 heures après l'injection.

Si l'injection est faite avec la même quantité dans les veines, l'élimination est sensiblement plus rapide puisque 24 heures après l'injection on ne trouve plus de trace d'arsenic dans les urines, en opérant comme précédemment sur 30 cmc d'urine.

On peut dire que l'injection intra-veineuse donne une élimination tellement rapide qu'il serait assez illogique d'employer cette voie moins d'une fois par semaine,

L'injection sous-cutanée, par contre, permet, pendant 3 jours, de laisser l'organisme en contact avec l'agent médicamenteux. Il semble en principe, inutile d'attendre le 7^e jour pour faire une nouvelle injection. Après ce laps de temps, on peut affirmer que l'arsenic injecté précédemment est à peu près sûrement éliminé. D'après nos recherches, nous pouvons conclure que chez l'homme l'élimination se fait au maximum en trois jours.

M. Mathieu, dans la « Revue de l'Est », a étudié l'élimination de l'arsenic dans les urines et dans les selles au cours d'un traitement par les arsenobenzènes. 105 cas de dosage en série de l'arsenic dans les selles et les urines de sujets traités par les arsenobenzènes lui ont permis d'établir le rythme de l'élimination arsenicale. Dans les urines, la proportion d'arsenic éliminé est relativement forte le premier jour et représente en moyenne 5 % de l'arsenic injecté ; elle baisse le 2^e jour à 2,46 % ; le 3^e jour à 2,21 % ; le 4^e jour à 1,3 % pour tomber le 6^e jour à 0,91 % après quoi on ne retrouve plus que des traces pendant quelques jours. En 6 jours, on ne retrouve donc dans les urines que 10 à 15 % de l'arsenic injecté.

Le dosage parallèle de l'arsenic dans les selles donne des chiffres bien supérieurs montrant la prépondérance de la voie intestinale, conformément à l'opinion de Fischer et Hoppe, Franckel, Heiden et Navassart, Bourget, Ullmann, Pomaret et Bloch.

Si l'on tient compte du retard de l'excrétion fécale, on voit que le rythme de l'élimination de l'arsenic dans les selles est sensiblement parallèle à celui de l'élimination de l'arsenic dans les urines. Au total, en 7 jours, on retrouve dans les selles 32,74 % d'arsenic introduit dans

l'organisme soit 2 fois $1/2$ plus que dans les urines. Si l'on rapproche les résultats de M. Mathieu des nôtres on constate que l'élimination de l'acétylarsan est plus rapide que celle de la plupart des arsenobenzènes. Ce fait explique, sans doute, la moindre toxicité de notre produit ; l'absence d'accidents cumulatifs mais aussi la nécessité de répéter souvent l'injection pour obtenir l'effet curatif, répétition qui peu se faire sans danger aucun.

Nous avons annexé à notre travail une planche reproduisant les résultats d'une analyse chimique des urines où nous avons recherché l'arsenic par la méthode du papier au sublimé. Dans cette méthode, la richesse en arsenic d'un produit quelconque se traduit par une tache jaune chamois ou brune plus ou moins foncée. Nous n'avons malheureusement pas pu faire reproduire en couleur les résultats ainsi obtenus ; mais la planche en noir ci-jointe donne une idée exacte des variations de l'élimination.

On sait que M. Rubinstein a signalé (*Société de Biologie*, 15 janvier 1921) que les arsenobenzènes provoquent facilement la formation d'un précipité arsenical organique au contact du sérum, d'autant plus facile à obtenir et plus abondant que le sérum a été plus acidifié. La formation de ce précipité pourrait sans doute jouer un rôle (Lumière, Pomaret) dans la pathogénie des accidents (crises nitricôides, etc.) que peuvent parfois provoquer les arsenobenzènes. Or, l'acétylarsan, dans les mêmes conditions, ne donne aucun précipité.

ACTION SUR LE SÉRUM DE L'ACÉTYLARSAN

Sérum de chien, additionné d'eau salée et d'acide citrique à 10 %, additonné de 1 cc. d'acétylarsan à 2 % dans l'eau sans mélanger les deux couches.

SÉRUM	EAU SALÉE	ACIDE CITRIQUE	ACÉTYLARSAN	
1 cc.	4 g ^{tes}	0 g ^{tes}	1 cc.	pas de précipité.
1 cc.	4 g ^{tes}	1 g ^{tes}	1 cc.	— —
1 cc.	3 g ^{tes}	2 g ^{tes}	1 cc.	— —
1 cc.	2 g ^{tes}	3 g ^{tes}	1 cc.	— —
1 cc.	0 g ^{tes}	5 g ^{tes}	1 cc.	— —

A la différence du néo-arsénobenzène qui, dans ces conditions, donne un précipité plus ou monis marqué selon le degré d'acidité.

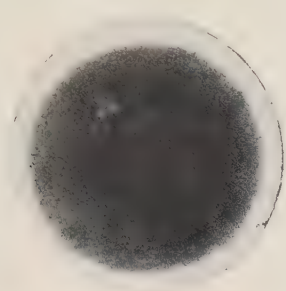
Enfin, MM. Flandin et Tzanck (*Société de Biologie*, 22 février 1921), puis M. Launoy ont insisté sur les propriétés anti-coagulantes que possèdent les arsenobenzènes, soit in-vitro, soit in-vivo, propriétés associées du reste, à leur pouvoir hémolysant et aux altérations qu'ils infligent aux globules du sang. Ici encore, l'acétylarsan s'est montré dépourvu de toute action anticoagulante et hémolysante.

HÉMOLYSE

Sang de lapin dilué 50 fois dans l'eau salée

SANG DILUÉ	EAU SALÉE	ACÉTYLARSAN à 10 %	
1 cc.	10 g ^{tes}	0 cc.	pas d'hémolyse
1 cc.	8 g ^{tes}	2 cc.	—
1 cc.	6 g ^{tes}	4 cc.	—
1 cc.	4 g ^{tes}	6 cc.	—
1 cc.	2 g ^{tes}	8 cc.	—
1 cc.	0 g ^{tes}	10 cc.	—

Recherche de l'arsenic par la méthode de l'hydrogène
naissant et du papier au sublimé

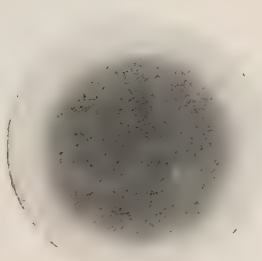


Tache obtenue avec un milligramme d'arsenic

Vendredi

à 13 heures

à 20 heures



Samedi, à 8 heures

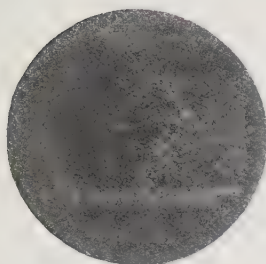


Ces taches ont été obtenues en opérant sur 30 cmc. d'urines, successivement le vendredi à 13 heures, puis à 20 heures, et le samedi à 8 heures. Le malade avait reçu le vendredi à 10 heures une injection intraveineuse de 0,50 centigr. d'acétylarsan.

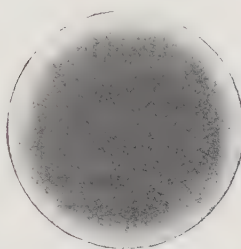
Recherche de l'arsenic dans 30 cmc. d'urine le

Vendredi

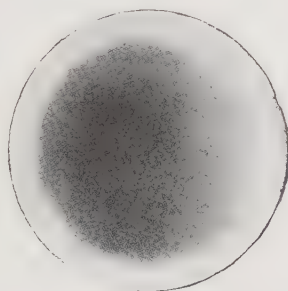
à 13 heures



à 18 heures

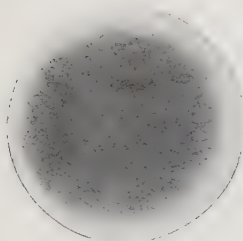


à 22 heures

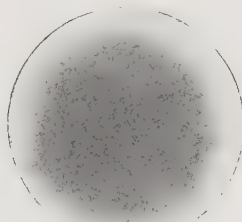


Samedi

à 8 heures

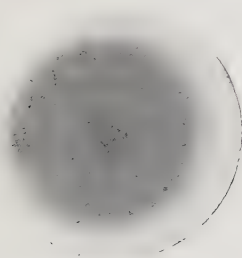


à 13 heures

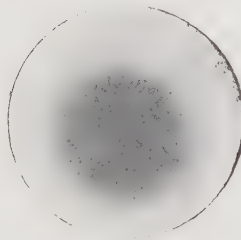


Dimanche

à 13 heures



à 23 heures



Lundi, à 7 heures



Injection sous-cutanée de 0,75 centigr. d'acétylarsan le vendredi à 10 heures

APPLICATIONS CLINIQUES DE L'ACÉTYLARSAN

Les expériences de laboratoire nous ayant montré l'activité et la bonne tolérance de l'acétylarsan ou 190, nous avons cru pouvoir entreprendre, avec une sécurité suffisante, l'étude de ce corps chez l'homme. Les essais cliniques de MM. Fournier, Guénot et Schwartz nous ont semblé également des plus concluants.

Ces auteurs ont traité 50 syphilitiques par l'acide oxyaminophényl arsénique et leurs conclusions peuvent se résumer ainsi :

L'acide oxyaminophényl arsénique, s'il ne présente pas une action aussi profonde que les arsénobenzènes, et s'il demande des doses plus fortes pour modifier la réaction de Wassermann, s'est montré cependant un anti-syphilitique énergique, faisant disparaître rapidement les lésions primaires et secondaires. Son action sur la réaction de fixation est lente et ne se montre ordinairement qu'après la deuxième série d'injections. La réaction est alors très atténuée et même négative.

L'acide oxyaminophényl arsénique ne détermine aucun accident général ou local important.

La commodité de son emploi et sa faible toxicité recommandent son utilisation dans tous les cas où les arsénobenzènes sont difficilement applicables ou mal supportés.

MODE D'EMPLOI

(Nous avons appliqué l'acétylarsan dans le service de M. le docteur Laurent, médecin des Hôpitaux de Saint-Etienne, qui a bien voulu s'intéresser à nos travaux.

Cependant, nous trouvant en présence d'un composé nouveau, devant l'incertitude des actions secondaires qu'il pourrait produire, nous n'avons pas d'emblée atteint les doses auxquelles nous sommes arrivés dans la suite. Ce n'est que graduellement, avec une extrême prudence, et lorsque nous avons été convaincus de sa parfaite tolérance, en particulier au point de vue oculaire et auditif, que nous avons élevé les doses.

Le but que nous visions était l'emploi hebdomadaire d'une forte dose susceptible seule, suivant les données d'Ehrlich, d'imprégner l'organisme d'une façon utile. Nous avons préféré l'injection hebdomadaire aux injections multiples journalières, satisfaisant ainsi les desir-

derata d'un traitement ambulatoire chez les malades occupés.

La série type d'injections que nous administrons est la suivante : 0,50 cent. le premier jour, 0,75 cent. le troisième jour, puis 1 gr. ou 1 gr. 25 les six semaines qui suivent, soit une dose totale de 8 gr. environ. Nous n'avons pas dépassé la dose de 1 gr. 25 chez les sujets robustes et nous nous arrêtons à 1 gr. pour les sujets de faible corpulence. Il semble que l'on puisse, sans incident, donner hebdomadairement en injection sous-cutanée, une dose de 1 centig. 75 millig. par kilogramme de poids vif, soit pour un adulte de 70 kilogs, la dose de 1 gr. 25 qui est très aisément supportée.

Chez les enfants, nous avons atteint la dose de 3 cent. par kilog de poids. Un enfant de 5 kilogs ne présente aucun signe d'intoxication avec une dose de 0,15 cent. Nous avons eu même donné 0,25 cent. d'acétylarsan sans aucun incident, que quelques vomissements dans la journée de l'injection.

La série terminée, nous laissons le malade se reposer un mois et nous lui refaisons ensuite une seconde série identique à la première. Nous ne nous croyons pas autorisés, par une expérience encore trop récente, à donner de règles fixes. L'étude des récidives et de la courbe sérologique nous guidera ultérieurement.

L'acétylarsan peut être employé en comprimés par la voie digestive, en injections intra-veineuses, sous-cutanées ou intra-musculaires.

Voie digestive. — MM. Levaditi et Navaro-Martin, Louis Fournier, Guénot et Schwartz ont utilisé le « 190 »

par voie buccale dans le traitement préventif de la syphilis expérimentale et humaine.

Leurs expériences chez le lapin et le singe ont montré que le « 190 », administré en ingestion, provoque rapidement la guérison des lésions syphilitiques. La dose utile, assez difficile à déterminer semble se rapprocher de celle employée par voie sous-cutanée.

Les propriétés curatives chez l'homme ont été étudiées chez 80 malades aux diverses périodes de la syphilis. Le matin à jeun, les malades absorbent dans un peu d'eau, 4 comprimés de 0,25 de « 190 », soit 1 gr. et par périodes de 5 ou 6 jours, séparées par des intervalles de repos d'une égale durée. La dose totale est de 12 à 16 gr. dans le premier mois.

Cette médication est bien supportée par les malades. Dans quelques cas ils ont noté de la température chez les malades présentant un léger embarras gastrique. Dans 2 cas ils ont eu des poussées urticariennes qui ont dû faire interrompre le traitement.

Un malade cholémique présenta avec 16 gr. 75 de « 190 » en 25 jours un exanthème généralisé intense qui dura un mois.

Dans le plus grand nombre de cas l'action aurait été aussi remarquable qu'avec les injections intra-veineuses d'arsénobenzènes.

L'action sur la séro-réaction s'est montrée plus lente, inconstante. Sur 10 cas seulement le Wassermann a été négatif à la fin du traitement.

L'action eutrophique est remarquable et ces auteurs utiliseraient cette propriété du « 190 » dans de nombreux cas pathologiques autres que la syphilis. Dans quelques

cas de contamination sexuelle, et dans deux cas d'inoculation expérimentale de la syphilis chez l'homme il leur a été permis de vérifier l'efficacité préventive de l'oxyacétylaminophényl-arsénique.

Nous ne possédons que trois observations (dues à l'obligeance de M. le docteur Massia, de Lyon) de malades traités par l'acétylarsan en ingestion. En raison de l'inconstance des résultats et notre ignorance de la dose d'arsenic absorbée par l'organisme, nous avons préféré la voie sous-cutanée ou intra-veineuse.

Voie intra-veineuse. — La voie intra-veineuse nous semble inutile et de « luxe » sinon dans les cas où il faut agir vite, comme dans les lésions nerveuses et oculaires. L'injection intra-veineuse n'a jamais été suivie d'induration de la veine qui conserve toute sa souplesse malgré de multiples piqûres au même niveau. Jamais, nous n'avons observé le moindre symptôme de crise nitritoïde et un phénomène qui puisse être interprété comme un choc colloïdoclassique.

Voie sous-cutanée. — La voie sous-cutanée nous a donné toute satisfaction. La technique ne diffère en rien de celle d'une injection de morphine ou de cacodylate de soude ; l'antiseptie banale suffit et nous n'avons observé qu'une fois un abcès dû à une faute manifeste d'aseptie. L'indolence est absolue, le malade ne se plaint nullement de sa « piqûre » soit au moment de l'injection, soit dans les heures qui la suivent. Notre statistique porte sur un millier d'injections. MM. Fournier, Guénot et Schwartz ont signalé de la rougeur au niveau

de la zone cutanée d'injection. Nous ne l'avons jamais vue avec l'acétylasarn. La voie sous-cutanée accessible à tous, semble bien être la méthode d'élection. La méthode intra-veineuse, chez les enfants, demande une technique spéciale et une certaine habileté opératoire dans quelques cas. La voie sous-cutanée trouve chez eux la meilleure indication.

Voie intra-musculaire. — La voie intra-musculaire est possible, mais elle ne nous a pas paru présenter d'avantage particulier.

Suites de l'injection. — Dans la plupart des cas, la réaction au médicament n'existe pas. La tolérance pour l'acétylarsan est très supérieure à celle observée chez les malades pour les autres arsénicaux employés jusqu'ici en thérapeutiques spécifiques. La teneur en arsenic qui nous avait incités, au début, à la prudence, n'a jamais provoqué d'incident qui puisse être interprété comme d'origine toxique.

Nous n'avons observé qu'une fois chez l'homme des phénomènes congestifs bénins : rougeur de la face et des yeux avec sensation de picotements.

Nous avons quelquefois eu une diarrhée légère, quelques vomissements, mais tout cela se bornait à une journée environ. Ces accidents sont rares chez l'adulte et se voient surtout chez les enfants à la première injection. Ils ne se renouvellent pas dans la suite.

Nous n'avons jamais eu de troubles visuels ou auditifs ou d'autres signes de lésions nerveuses. En aucun cas, le traitement n'a dû être interrompu.

Nous avons vu chez les syphilitiques non traités une élévation thermique le soir de la première injection. Elle s'élève à 39° et peut atteindre 40° . Nous ne l'avons jamais notée à la troisième ou quatrième injection. Cette élévation thermique semble être une réaction analogue à la réaction d'Herxheimer.

OBSERVATIONS

ACTION SUR LE CHANCRE

(Observations recueillies dans le Service du D^r Ch. LAURENT)

OBSERVATION I

B... (Henriette). (N° 548). Chancre induré de la grande lèvre avec grosse polyadénopathie de l'aine, datant de 10 jours.

Présence de nombreux tréponèmes dans l'exsudat du chancre.

12 janv. : 0 gr. 75 ; 17 janv. : 1 gr. ; 23 janv. : 1 gr. 25.

Le 19 janv., l'épidermisation est presque complète et la malade quitte l'hôpital le 23 janvier. Elle n'a plus été revue.

OBSERVATION II

Mohamed... (N° 837). Chancre induré de la dimension d'une pièce de deux francs, siégeant au niveau du méat qui est son centre. Polyadénopathie de l'aine. Nombreux tréponèmes.

4 août : 0 gr. 50 ; 11 août : 0 gr. 75 ; 16 août : 0 gr. 80 ; 22 août : 1 gr.

Le 20 août, le chancre est en pleine cicatrisation, mais dans la nuit du 22 au 23 le malade présente de la température à 38,5 avec rougeur de la face, tremblements. Urine

albuminurique. Le malade, qui va bien, quitte le service malgré les conseils, et n'est plus revu.

OBSERVATION III

F... (Jean) (N° 845). Chancre en couronne du limbe préputial avec grosse polyadénopathie de l'aine droite.

27 juil. : 0 gr. 50 ; 1^{er} août : 0 gr. 60 ; 8 août : 0 gr. 70.

Le 4 août, le chancre est en pleine épidermisation et les accidents ont tous disparus le 12 août quand le malade quitte l'hôpital.

OBSERVATION IV

Ben Ali présente 4 chancres indurés avec adénopathie de l'aine gauche. Ces chancres siègent sur le fourreau et ont été cautérisés.

Wassermann positif.

8 août : 0 gr. 50 ; 16 août : 0 gr. 70 ; 22 août : 1 gr. ; 29 août : 1 gr. 20.

Après la première injection, le malade a 39°4, température qui disparaît le lendemain. Le 11 août, les chancres sont roses, en pleine cicatrisation. Le 29 août, la cicatrisation est complète.

En octobre, il n'y a pas eu d'accident secondaire.

Wassermann négatif.

On fait une nouvelle série d'un poids total de 6 grammes.

OBSERVATION V

B... (François). (N° 869). Le 6 octobre 1922, on trouve, après réduction d'un phimosis, un chancre du filet avec nombreux tréponèmes.

Wassermann H O.

6 oct. : 0 gr. 25 ; 10 oct. : 0 gr. 50 ; 17 oct. : 0 gr. 75 ; 23 oct. : 1 gr. ; 30 oct. : 1 gr. 25 ; 6 nov. : 1 gr. 25 ; 13 nov. : 1 gr. 25 ; 20 nov. : 1 gr. 25.

Le 23 octobre le chancre est cicatrisé.
Wassermann négatif.

OBSERVATION VI

T... (Théodore). (N° 914). Chancre syphilitique du sillon balano-préputial avec tréponèmes et W. = H O.

9 janv. : 0 gr. 50 ; 12 janv. 0 gr. 70 ; 19 janv. : 1 gr. ;
26 janv. : 1 gr. 25 ; 2 févr. : 1 gr. 25 ; 9 févr. : 1 gr. 25 ;
23 févr. : 1 gr. 25.

Le 17 janvier, le chancre est épidermisé et il ne reste plus qu'une induration cartilagineuse. Le 26, elle a disparue.

OBSERVATION VII

Ahmed... (N° 911). Chancre induré de la racine de la verge et des bourses avec pléiade de Ricord bilatérale. Présence de tréponèmes et Wassermann positif.

12 déc. : 1 gr. ; 19 déc. : 1 gr. ; 26 déc. : 1 gr. 25 ; 2 janv. :
1 gr. 25 ; 6 janv. : 1 gr. 25.

Le 2 janvier, le chancre est épidermisé, mais les ganglions subsistent.

OBSERVATION VIII

Papad... (N° 912). Chancre très déformé par de nombreuses cautérisations siégeant sur le sillon balano-préputial.

Wassermann positif. Pléiade de Ricord.

15 déc. : 1 gr. ; 22 déc. : 1 gr. ; 29 déc. : 1 gr. ; 5 janv. :
1 gr. 25 ; 12 janv. : 1 gr. 50 ; 19 janv. : 1 gr. 50.

Le 5 janvier, cicatrisation complète du chancre, plus de ganglions perceptibles.

Wassermann négatif.

Nouvelle série.

OBSERVATION IX

F... (Claude). (N° 924). Chancre induré au niveau du filet. Gros ganglions des aines. Présence de tréponèmes.

Wassermann et Hecht positifs.

5 janv. : 0 gr. 75 ; 12 janv. : 1 gr. ; 19 janv. : 1 gr. 25 ;
26 janv. : 1 gr. 25.

Le 26, la cicatrisation est complète.

OBSERVATION X

Bensaïd... (N° 936). Chancre de la racine de la verge avec polyadénopathie de l'aine droite.

Présence de tréponèmes.

Wassermann négatif.

30 janv. : 1 gr. ; 9 févr. : 1 gr.

Le 9 février, le chancre est cicatrisé.

OBSERVATION DUE A M. LACAPÈRE

L... (Suzanne), 21 ans : Entrée dans le Service de M. le docteur LACAPÈRE, le 22 février 1923, avec le diagnostic d'érosion suspecte de la grande lèvre gauche.

A l'examen :

Accident primitif de la grande lèvre gauche.

Adénopathie inguinale.

Pas de roséole.

R. W..., le 22 février 1923 : H° x 4.

Le 24 février 1923..... 1 gr. Acétylarsan

Le 27 février 1923..... 1 gr. —

Le 3 mars 1923..... 1 gr. —

L'épidermisation de l'accident commence ; l'infiltration basale est presque disparue.

Le chancre est parfaitement à plat. L'adénopathie persiste.

Pas de roséole.

Le 6 mars 1923 1 gr. Acétylarsan

Le 10 mars 1923..... 1 gr. —

Epidermisation complète. — L'adénopathie persiste. Pas de roséole.

Le 13 mars 1923..... 1 gr. Acétylarsan

R.W. Le 13 mars 1923..... H° x l. ; 2 unités

Le 17 mars 1923..... 1 gr. Acétylarsan

Il ne persiste, à la place du chancre, qu'une petite marque pigmentée. Pas d'infiltration. Pas de roséole.

Le 20 mars 1923..... 1 gr. Acétylarsan

Le 24 mars 1923..... 1 gr. —

Le 27 mars 1923..... 1 gr. —

Le 31 mars 1923..... 1 gr. —

Le 4 avril 1923..... 1 gr. —

Le 7 avril 1923..... 1 gr. —

Le 10 avril 1923..... 1 gr. —

R. W. Le 10 avril 1923 = H° x l.

N'a pas eu de roséole.

En tout : 14 grammes ; injections 2 fois par semaine.

OBSERVATION DUE AU DOCTEUR MASSIA

L... (Joseph), aveugle. Accident primitif net du fourreau. Pièce de 1 fr. Ganglions. Date de 15 jours environ. On le met à l'acétylarsan.

17 août..... 0,25 intraveineux

19 août..... 0,25 —

21 août..... 0,25 —

23 août..... 0,50 —

25 août..... 0,50 —

28 août..... 0,50 —

30 août..... 0,75 —

(Le chancre est cicatrisé).

1^{er} septembre..... 0,75 —

4 septembre..... 1 gr. —

7 septembre..... 1 gr. — /

10 septembre..... 1 gr. —

(Le malade sort guéri. N'a pas été revu).

CONCLUSIONS

Nous pouvons affirmer, d'après les cas qu'il nous a été permis d'observer, que le chancre syphilitique est

influencé par l'acétylarsan. La rapidité de la guérison dépend essentiellement de l'étendue de la lésion. Les chancres petits et simplement érosifs se cicatrisent en 5 à 6 jours ; les chancres de taille moyenne exigent 10 à 14 jours. En somme, sous l'influence de l'acétylarsan, le chancre syphilitique se dessèche et s'épidermise rapidement. Nous sommes loin des 4 à 6 semaines de durée assignée au chancre par Fournier au temps où la thérapeutique était considérée comme sans action sur l'accident initial. Le traitement n'a pas été souvent entrepris le premier jour de l'apparition du chancre, mais nous pouvons affirmer que sa coloration, son aspect clinique, son induration sont très heureusement influencés par l'acétylarsan. Nous constatons cette action sans vouloir la comparer encore avec les autres arsénicaux.

ACTION SUR LES ACCIDENTS SECONDAIRES

OBSERVATION I

M... (N° 925). Cicatrice de chancre du fourreau. Présente de nombreuses plaques périnéales du type hypertrophique et peu suintantes.

Wassermann et Hetch positifs.

Reçoit : le 23 janv. : 0 fr. 75 ; le 30 janv. : 1 gr. d'acétylars.

Le 31, les plaques sont affaissées et le malade est autorisé à sortir.

OBSERVATION II

F... (Jean). Chancres du limbre préputial avec polyadéno-pathie et roséole papuleuse généralisée.

Reçoit : le 25 juil. : 0 gr. 50 ; le 1^{er} août : 0 gr. 70 ; le 8 août : 0 gr. 80 d'acétylarsan.

Le 12 août 1922, tous les accidents ont disparu.

OBSERVATION III

L... (Emile), 28 ans. Phimosis avec adénite de l'aine. Roséole maculeuse du tronc, papules du fourreau ; syphilitides à type de séborrhéides des ailes du nez.

Wassermann positif.

3 oct. : 0 gr. 25 ; 6 oct. : 0 gr. 50 ; 13 oct. : 0 gr. 75 ; 20 oct. : 1 gr. ; 27 oct. : 1 gr. d'acétylarsan.

Le 10 octobre la roséole a complètement disparu. Les papules du fourreau se sont épidermisées, la rougeur des ailes du nez a disparu. Le 24, il ne reste qu'un peu de pigmentation au niveau des papules du gland.

OBSERVATION IV

V... (Antoine), 18 ans. Syphilis secondaire caractérisée par des plaques muqueuses hypertrophiques de la région anale, une roséole maculeuse et de la céphalée avec fièvre (38°).

Wassermann positif.

17 oct. : 0 gr. 50 ; 20 oct. : 0 gr. 75 ; 27 oct. : 1 gr. ; 3 nov. : 1 gr. 25 ; 17 nov. : 1 gr. 25 d'acétylarsan.

Ce n'est que le 10 nov. que les condylomes de l'anus commencent à s'aplanir. Elles disparaissent seulement le 17 novembre. Les autres accidents ont disparu dès le 27 octobre.

OBSERVATION V

P... (François), 20 ans. Syphilis secondaire avec plaques des amygdales. Syphilides papulo-érosives du scrotum et papules disséminées sur tout le corps.

Wassermann positif.

3 oct. : 0 gr. 25 ; 6 oct. : 0 gr. 50 ; 13 oct. : 0 gr. 80 ; 20 oct. : 1 gr. ; 27 oct. : 1 gr. 25 d'acétylarsan

Le 5 octobre, les plaques du scrotum sont en voie d'épidermisation. Le 24 octobre, tous les accidents ont disparu.

OBSERVATION VI

H..., 20 ans. Syphilis secondaire avec papules du front et du corps à type miliaire papulo-squameux.

Hecht positif.

22 oct. : 1 gr. ; 29 déc. : 1 gr. 25 ; 5 janv. : 1 gr. 50 d'acétyl.

Le malade, arabe, quitte l'hôpital, le 5 janvier, très amélioré.

OBSERVATION VII

N... (Marie), 19 ans. Syphilis secondaire insuffisamment traitée. En janvier 1923, présente d'énormes plaques muqueuses hypertrophiques de la région ano-vulvaire.

2 janv. : 0 gr. 50 ; 5 janv. : 0 gr. 75 ; 12 janv. : 1 gr. ; 19 janv. : 1 gr. 25 d'acétylarsan.

Le 5 janvier, les plaques sont épidermisées et tout est terminé le 20 janvier.

OBSERVATION VIII

D... (Pierre). Syphilis secondaire avec phimosis et plaques muqueuses hypertrophiques périanales.

Wassermann positif.

• Le 19 déc. : 0 gr. 50 ; 22 déc. : 1 gr. ; 29 déc. : 1 gr. 25 d'acétylarsan.

Quitte l'hôpital sans autorisation, très amélioré.

OBSERVATION IX

B... Catherine (19 ans). Syphilis secondaire avec œdème des grandes lèvres, adénite des aines, syphilides ulcéreuses de la région ano-vulvaire. Périostite du crâne, plaques des amygdales et du voile du palais.

Le 11 août : 0 gr. 50 ; 16 août : 0 gr. 60 ; 22 août : 0 gr. 60 ; 29 août : 0 gr. 75 d'acétylarsan.

Le 29 août, toutes les lésions sont cicatrisées.

OBSERVATION X

D... Philomène (22 ans). Syphilis secondaire caractérisée par chancre du capuchon clitoridien avec gros œdème des grandes lèvres et plaques muqueuses des amygdales.

Wassermann positif.

Le 11 août : 0 gr. 50 ; 16 août : 0 gr. 60 ; 22 août : 0 gr. 60 ; 29 août : 0 gr. 75 ; 5 sept. : 0 gr. 90 ; 12 sept. : 0 gr. 90 d'acétylarsan.

Le 29 août, toutes les lésions sont cicatrisées.

OBSERVATION XI

L... Claudine (29 ans). Syphilis secondaire caractérisée par roséole généralisée avec pigmentation très marquée du cou et de la face interne des cuisses. Aux avant-bras aspect papulo-squameux, plaques des amygdales, température à 38°.

Wassermann et Hecht positifs.

Le 2 janv. : 0 gr. 50 ; 5 janv. : 0 gr. 75 ; 12 janv. : 1 gr. ; 19 janv. : 1 gr. 25 ; 26 janv. : 1 gr. 25 d'acétylarsan.

Le 22 janvier, cicatrisation complète, la malade quitte l'hôpital le 25 janvier.

OBSERVATION XII

X... Syphilis secondaire caractérisée par des plaques ulcéreuses des grandes lèvres et par roséole maculeuse généralisée.

Wassermann positif et Hecht positif.

Le 13 janv.: 0 gr. 50 ; 17 janv.: 0 gr. 75 ; 23 janv.: 1 gr. ; 30 janv.: 1 gr. ; 5 fév.: 1 gr. 25 d'acétylarsan.

Le 10 février, la malade quitte l'hôpital sans aucun signe de syphilis en activité.

OBSERVATION XIII

T... Claudine (19 ans). Syphilis secondaire avec plaques muqueuses hypertrophiques de la région ano-vulvaire HO. A reçu dix injections d'acétylarsan de 0 gr. 25 du 10 au 20 juillet. Tous les accidents sont cicatrisés.

OBSERVATION XIV

E... Emile. Chancre syphilitique avec adénopathie des aînes et roséole généralisée HO.

Le 10 oct. : 0 gr. 50 ; 13 oct. : 0 gr. 75 ; 27 oct. : 1 gr. ; 3 nov. : 1 gr. ; 10 nov. : 1 gr. 25 d'acétylarsan.

Le 27 octobre, le malade quitte l'hôpital et ses lésions ont disparu.

OBSERVATION XV

F... Pierre (23 ans). Syphilis secondaire avec adénopathie bi-latérale inguinale, syphilides papulo-érosives du gland,

condylomes de l'anus et syphilides impétigineuses du menton, du nez et de la moustache. HO.

Le 13 oct. : 0 gr. 50 ; 20 oct. : 0 gr. 75 ; 27 oct. : 1 gr. ; 4 nov. : 1 gr. 25 ; 25 nov. : 1 gr. 25 d'acétylarsan.

Le 31 octobre, les lésions sont complètement cicatrisées.

OBSERVATION XVI

T... L. (27 ans). Syphilis secondaire avec roséole discrète du dos, syphilis ulcéreuse du gland, adénopathie. HO.

Le 7 nov. : 0 gr. 25 ; 10 nov. : 0 gr. 50 ; 17 nov. : 1 gr. ; 24 nov. : 1 gr. 25 ; 2 déc. : 1 gr. 25 d'acétylarsan.

Le 24 novembre, toutes les lésions sont cicatrisées, seuls les ganglions sont encore perceptibles.

OBSERVATION XVII

X... Syphilis secondaire, chancre du sillon balano-préputial avec papules lenticulaires disséminées. Ichtyose banale. HO.

Le 4 oct. : 0 gr. 50 ; 31 oct. : 0 gr. 75 ; 7 nov. : 1 gr. ; 14 nov. : 1 gr. 25 ; 21 nov. : 1 gr. 50 ; 28 nov. : 1 gr. 50 ; 5 déc. : 1 gr. 50 d'acétylarsan.

Le 5 décembre, toutes les lésions sont cicatrisées, l'ichtyose n'a pas été modifié.

OBSERVATION XVIII

G... Jean (34 ans). Syphilis secondaire. Chancre sous phimosis avec roséole maculeuse et quelques éléments papulo-squameux. HO.

Le 20 janv. : 0 gr. 50 ; 2 fév. : 0 gr. 75 ; 16 fév. : 1 gr. 25 ; 23 fév. : 1 gr. 25 ; 2 mars : 1 gr. 25 d'acétylarsan.

Le 9 mars, le malade quitte l'hôpital. Ses lésions sont complètement disparues.

OBSERVATIONS DUES AU DOCTEUR MASSIA

T... Joseph (3 juin 1922). Lésions secondaires larges des organes génitaux (verge et scrotum), plaques des lèvres, ganglions. Trois cachets de 25 centigr. d'acétylarsan par jour. Le malade prend 25 cachets. Très amélioré, mais non guéri, demande à sortir et n'a pas été revu.

G... Georges (19 mai 1922). Accidents secondaires généralisés, chancre sous phimosis, roséole maculeuse et papuleuse, plaque de la lèvre.

Mis à l'acétylarsan, deux cachets par jour, amélioré assez rapidement, demande à sortir le 31 mai 1922, ayant pris 16 cachets en tout, les lésions lui semblant suffisamment guéries. Revu le 25 septembre 1922. Accidents secondaires multiplés. Le malade est mis au Novarsénobenzène.

X... Malade présentant des lésions syphilitiques secondaires, récidivant sans cesse depuis deux ans après un chancre de la lèvre, malgré les traitements les plus énergiques : Novarsénobenzène, Mercure, Tarbisol. Vient en juin 1922 pour une nouvelle récurrence, on le met aux cachets d'acétylarsan. Il en prend d'abord 20, puis 25 autres à la suite à raison de 4 par jour, puis de 3 par jour. Accidents disparus en 6 ou 7 jours. Malade revu en septembre 1922, n'a pas eu de récurrence actuellement.

OBSERVATIONS COMMUNIQUÉES PAR LE DOCTEUR LACAPÈRE,

MÉDECIN DE SAINT-LAZARE

OBSERVATION I

V. L.

Traitée antérieurement dans le service pour syphilides secondaires ulcéreuses de la vulve. Sans traitement depuis six mois. Entrée pour une laryngite secondaire, une syphilide secondaire érosive de la grande lèvre gauche.

R. W. = H° x 2 .

Reçoit chaque semaine deux injections de 2 ampoules, soit 1 gr. à 1 gr. 50 par injection.

Traitement bien supporté.

Après la deuxième injection, les lésions ulcéreuses ont disparu, mais la voix est toujours éteinte.

La malade sort après avoir reçu 7 gr. 5 du médicament R. W. H° x 5.

OBSERVATION II

M. P.

Traitée à plusieurs reprises dans le service pour syphilis secondaire. Entrée pour plaques muqueuses hypertrophiques de la vulve et de la région anale.

R. W. = H°

La malade reçoit d'abord trois injections d'une ampoule par semaine, puis elle reçoit ensuite deux injections de deux ampoules chaque semaine.

Dans le courant de la seconde semaine, les lésions sont aplaties, mais non entièrement disparues. Elles sont guéries après la dixième injection.

Après avoir reçu 12 gr. 75 du médicament la réaction de Wassermann est encore positive, mais à une seule unité H° x I.

OBSERVATION III

Syphilides psoriasiformes tertiaires de la jambe et du bras. Syphilis datant de plusieurs années.

R. W. H^o

Après la sixième injection, le malade interrompt son traitement pendant 15 jours ; il se présente alors avec des lésions en pleine amélioration.

Les syphilides sont pâles et les squames très diminuées d'épaisseur.

Le traitement est poursuivi.

OBSERVATION IV

M...

Traité antérieurement par l'arsénobenzol (606) a fait à la suite de sa dernière série, un ictère tardif ayant duré cinq semaines.

La R. W. devenue négative sous l'influence de ce traitement, redevient positive. H^o x I.

Injection d'une ampoule bien tolérée.

2^e *injection* de 2 ampoules, trois jours plus tard. Etat nauséux pendant quatre ou cinq jours.

3^e *injection* de 3 ampoules après une semaine de repos. Nausées, vomissements pendant deux jours.

Traitement supprimé.

OBSERVATION V

M... Marguerite (20 ans). Entrée dans le service le 23 février 1923 avec le diagnostic d'ulcération anale.

Syphilis remontant à 3 ans ; à cette date : syphilides papuleuses généralisées. Traitement irrégulièrement suivi dans le service du docteur Milian. N'a pas eu d'accident, dit-elle, depuis 3 ans. N'a pas eu de traitement depuis un an et demi.

À l'examen :

1° Syphilides papuleuses secondaires de la taille d'une pièce de 1 franc. Couleur jambonnée, légèrement suintantes, infiltrées, siégeant à deux travers de doigt à droite de l'anus.

2° Leucomélanodermie du cou (surtout la nuque).

3° Adénopathie inguinale, sus-épitrochléenne, cervicale, sous-occipitale.

Gorge, larynx : rien.

Bon état général.

Pas de troubles fonctionnels.

Réflexes : pupillaires normaux ; achilléens normaux.

Urines : normales.

R. W. 24 février 1923 : HO — 8 unités.

Traitement :

Le 24 février 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 27 février 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 3 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

La lésion n'est plus suintante.

Le 6 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 10 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 13 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

La lésion s'est notablement affaissée.

R. W. : HO — 5 unités.

Le 17 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 20 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Epidermisation complète : lésion à plat.

Teinte jambonnée et pigmentation persistent. Adénopathie diminuée.

Le 24 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 27 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 31 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 4 avril 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 7 avril 1923..... 1 gr. acétylarsan

R. W. le 7 avril 1923 : HO 4 unités.

En tout 13 grammes. Injections deux fois par semaine.

Au début : HO × 8.

À la fin : HO × 4.

OBSERVATION VI

B... Anne-Marie (22 ans). Entrée dans le service le 22 février 1923 pour accidents secondaires de la vulve.

A. l'examen :

1° Syphilides papuleuses érosives, hypertrophiques des grandes lèvres. Un élément à gauche est gros comme un pois chiche et très saillant : 1/2 c/m. Condylomes plans périnaux.

2° Roséole disséminée, confluyente, à grands éléments.

3° Plaques muqueuses du pharynx et des amygdales.

4° Adénopathie inguinale et cervicale. Troubles fonctionnels. Etourdissements, céphalée diurnes et nocturnes, remontant à quelques jours. Moindre résistance à la fatigue.

Cœur : normal. Réflexes : pupillaires normaux, rotuliens normaux. Urines : Albumine (traces).

R. W. le 22 février 1923 : H° - 10 unités.

Traitement :

Le 24 février 1923 : 1 gr. acétylarsan intra-musculaire

Le 27 février 1923 : 1 gr. — —

Le 3 mars 1923 : 1 gr. — —

Albumine : 0.

Amélioration très nette. Les éléments sont secs et en voie de regression. Quelques petits ont déjà disparu. *La roséole a presque totalement disparu. Les plaques muqueuses n'existent plus.* La gorge reste un peu rouge. L'adénopathie persiste.

Le 6 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 10 mars 1923..... 1 gr. —

Les éléments sont secs, en partie disparus, seul persiste le gros élément.

Le 13 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

R. W. le 13 mars 1923 : H° x 6.

Le 17 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le gros élément est parfaitement sec et régresse un peu. Adénopathie très diminuée.

Le 20 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan.

Fièvre, céphalée, courbature, repos.

Le 27 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

L'élément de la grande lèvre gauche persiste.

Le 31 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 4 avril 1923..... 1 gr. —

Le 7 avril 1923..... 1 gr. —

Le 10 avril 1923..... 1 gr. —

Au 10 avril 1923, l'élément infiltré n'a pas encore disparu complètement.

R. W. : $H^{\circ} \times 1$ — 2 unités.

Injecté en tout 13 grammes.

Au début R. W : $H^{\circ} \times 10$.

A la fin : R. W. : $H^{\circ} \times 1$ — 2.

OBSERVATION VII

L... Louise (22 ans). Entrée le 28 février 1923. A l'examen on constate : Vaginite. Syphilides papulo-érosives, hypertrophiques périanales à peine suintantes.

Un élément est particulièrement volumineux : il a la dimension d'une pièce de 1 franc. Le malade nie tout antécédent spécifique.

Adénopathie généralisée, surtout inguinale. Syphilides pigmentaires du cou. Pas d'autres accidents cutanés. Voix : voilée. Des plaques muqueuses sur l'amygdale gauche.

R. W. le 2 mars 1923 : H° sans unité.

Traitement :

Le 3 mars 1923 : 1 gr. acétylarsan intra-musculaire

Le 6 mars 1923 : 1 gr. — —

Le 10 mars 1923 : 1 gr. — —

Les éléments sont secs mais persistent.

Les plaques muqueuses ont disparu.

Le 13 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 17 mars 1923..... 1 gr. —

Le 20 mars 1923..... 1 gr. —

Eléments disparus, sauf celui qui était volumineux. Il est plat, mais persiste avec petite infiltration et une tâche jambonnée. L'adénopathie persiste.

R. W. : H6.

Le 24 mars 1923.....	1 gr. acétylarsan	
Le 27 mars 1923.....	1 gr.	—
Le 31 mars 1923.....	1 gr.	—
Le 4 avril 1923.....	1 gr.	—
Le 7 avril 1923.....	1 gr.	—
Le 10 avril 1923.....	1 gr.	—
Le 10 avril 1923 :	H6.	

L'élément qui persistait a disparu, laissant place à une pigmentation.

En tout 12 grammes.

R. W. au début : H° ; à la fin : H6.

OBSERVATION VIII

Ch... Louise. Entrée le 7 mars 1923 avec le diagnostic de syphilides secondaires vulvaires.

A l'examen :

Toute une série de syphilides secondaires, papulo-érosives, à tendance hypertrophique, échelonnée sur le bord libre des lèvres.

Grosse adénopathie inguinale bi-latérale. Syphilides du cou. Bon état général. Gorge : rien. Céphalées. Traitement antérieur à Broca.

Chancre méconnu. Syphilides papuleuses.

Cyanure de mercure intra-veineux : 2 séries de 30.

2 séries de Néo (complètes).

R. W. le 8 mars 1923 : H° — 2 unités.

Traitement :

Le 13 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 17 mars 1923..... 1 gr. —

Les syphilides vulvaires sont très diminuées de volume.

Le 20 mars 1923..... 1 gr. acétylarsan

Le 24 mars 1923.....	1 gr.	—
Le 27 mars 1923.....	1 gr.	—
Le 31 mars 1923.....	1 gr.	—

Les accidents ont disparu.

Le 4 avril 1923	1 gr. acétylarsan	
Le 7 avril 1923.....	1 gr.	—
Le 10 avril 1923.....	1 gr.	—

R. W. le 10 avril 1923 : H6.

En tout : 9 grammes.

Au début : H° x 2 ; à la fin : H6.

OBSERVATION IX

L... Marie (20 ans). Entrée le 21 mars 1923 pour syphilides secondaires vulvaires. Syphilis méconnue.

A l'examen on constate :

Syphilides papulo-érosives de la vulve, étagées le long du bord libre des grandes lèvres (surtout à gauche).

Adénopathie inguinale, bi-latérale, cervicale. Plaques muqueuses amygdaliennes. Hypertrophie des deux organes. Pas de céphalée. Bon état général. Teint pâle, un peu subictérique.

R. W. le 22 mars 1923 : H° 1 unité.

Traitement :

Le 24 mars 1923.....	1 gr. acétylarsan	
Le 27 mars 1923.....	1 gr.	—
Le 31 mars 1923.....	1 gr.	—
Le 4 avril 1923.....	1 gr.	—
Le 7 avril 1923.....	1 gr.	—
Le 10 avril 1923.....	1 gr.	—

Accidents disparus.

R. W. le 10 avril 1923 : H°.

En tout : 6 grammes.

Au début : H0 x 1 ; à la fin : H°.

OBSERVATION X

P... Marie (15 ans). Entrée le 5 janvier 1923 avec le diagnostic d'accidents secondaires de la vulve.

A l'examen on constate des Syphilides secondaires, papulo-érosives.

Adénopathie inguinale. Fatigue générale. Syphilis ancienne déjà traitée deux fois en 1922.

Traitement :

Injectons intra-musculaires d'acétylarsan, deux fois par semaine.

En tout : 21 grammes.

Au début : H° $\times$ 2, le 6 janv. 1923 ; à la fin : H7 le 10 avr. 1923.

Les accidents avaient disparus au bout de cinq semaines environ.

OBSERVATION XI

T... Marie. Syphilis méconnue. Pas d'accident.

R. W. le 13 février 1923 : H° $\times$ 12.

Traitée par injections intra-musculaires de 190. 20 ampoules par semaine. 2 fois par semaine.

R. W. le 20 mars 1923 : H° $\times$ 1 ou 2.

OBSERVATION XII

W. Léonie. Syphilis méconnue. Pas d'accident.

R. W. le 30 janvier 1923 : H° $\times$ 2.

Traitée par injections bi-hebdomadaires de 190. En tout 36 ampoules.

R. W le 7 avril 1923 : H° $\times$ 1.

OBSERVATION COMMUNIQUÉE PAR LE DOCTEUR GOUGEROT

Mme ... Berthe (30 ans). En traitement à l'hôpital Saint-Antoine- autrefois (paralysie faciale périphérique droite ancienne).

Syphilides papuleuses à petits éléments mêlés de roséole depuis 10 jours. Adénopathie inguinale typique de chancre syphilitique primaire, bi-latéral.

En même temps qu'apparaissait l'éruption, céphalée extrêmement intense, occipitale, à prédominance nocturne, avec fièvre à 39° tous les soirs.

Gorge rouge. Réflexes normaux.

Mise à l'acétylarsan.

Le 6 février 1923. (Elle semble avoir eu dans la nuit une réaction d'Herxheimer qui a disparu le matin).

Le 9 février 1923. Les éléments de roséole ont disparu, mais restent les papules.

Le 6 fév.: 2 cc.; 9 fév.: 3 cc.; 13 fév.: 3 cc.; 16 fév.: 3 cc.; 20 fév.: 3 cc.; 23 fév.: 3 cc.; 27 fév.: 3 cc.; 3 mars : 3 cc. = 23 cc.

Le 20 février 1923. Les papules s'affaissent très nettement.

Le 23 février 1923. Les dernières papules sont affaissées, mais restent encore un peu rouges.

Le 27 février 1923. Tous les éléments ont disparu.

Le 6 mars : 3 cc.; 9 mars : 3 cc. Total : 29 cc. donc : 7 gr. 25 d'acétylarsan.

R. W. le 30 mars 1923 : H° H° H°, donc fortement positif.

Nouvelle série recommencée :

Le 9 avril : 2 cc.; 13 avril : 4 cc.

D'après les 34 observations de syphilis secondaire résumées dans notre thèse, nous pouvons conclure que l'acétylarsan a montré une activité anti-syphilitique certaine.

Il nous faut distinguer la roséole et les plaques muqueuses. La première cède en général moins vite que les accidents muqueux, mais cependant, elle disparaît

en quelques jours et regresse dès la première injection. Ce sont les plaques muqueuses qui se cicatrisent le plus rapidement. Les plaques hypertrophiques sont quelquefois longues à disparaître. Elles s'affaissent et l'infiltration disparaît laissant des macules qui s'effacent peu à peu. Les adénopathies secondaires sont influencées, mais lentement et rétrocedent après un laps de temps souvent très long. En général l'action de l'acétylarsan est très rapide et très complète.

De ces examens nous pouvons conclure que les injections sous-cutanées d'acétylarsan font disparaître en 24 heures environ les tréponèmes de la sérosité des accidents syphilitiques ou leur présence avait été constatée. L'examen en série que nous devons à l'obligeance du docteur Devun nous montre nettement l'action du médicament sur la morphologie des tréponèmes.

ACTION SUR LES TREPONEMES

OBSERVATION I

B... (n° 936). Présence de tréponèmes dans un chancre.

Le 31 janv. : à 10 heures : injection de 1 gr. d'oxy-acétyl.
à 11 h. et à 16 h. : Présence de tréponèmes.
à 18 heures : Pas de tréponèmes.

Le 1^{er} févr. : à 15 heures ; Pas vu de tréponèmes.

OBSERVATION II

Ahmed... (n° 911). Présence de tréponèmes dans l'exsudat.

Le 12 déc. 1922 : 10 heures : 1 gr. d'oxy-acétyl.

17 heures : Présence de tréponèmes.

Le 13 déc. 1922 : 8 h. et 15 h. : Absence de tréponèmes.

OBSERVATION III

Chancre avec tréponèmes.

Le 6 oct. 1922 : 10 heures : 0,25 d'oxy-acétyl.

17 heures : Quelques tréponèmes.

Le 7 oct. 1922 : 9 h. et 12 h. : On ne trouve plus de tréponèmes.

OBSERVATION IV

(N° 924) X... Chancre avec tréponèmes. On fait une injection de 0,75 à 10 heures, le 2 mars.

Recherche de tréponèmes en série dans la sérosité du chancre faite par le docteur Devuns :

	2 mars, 14 h.	2 mars, 17 h.	3 mars, 9 h.
Tréponèmes normaux			
8 à 12 spires :	28	6	—
Tréponèmes à 6 spires			
et moins :	8	26	4
Tréponèmes à 3 spires			
et moins :	4	8	3
	40	40	

Les deux premières recherches furent effectuées sur les 40 premiers tréponèmes rencontrés : la troisième sur 200-250 champs de microscope.

Ces derniers, beaucoup plus rares, sont de contours moins nets et de coloration plus basophile.

Dans la 2^e recherche, vu deux tréponèmes en état granuleux (ligne ponctuée dessinant les spires) qui n'ont pas été

comptés dans la proportion. — N.B. Les lames furent colorées en même temps (le 3 mars, 14 h.)

De ces examens, nous pouvons conclure que les injections sous-cutanées d'acétylarsan font disparaître, en 24 heures environ les tréponèmes de la sérosité des accidents syphilitiques où leur présence avait été constatée. L'examen en série que nous devons à l'obligeance du Dr Devuns nous montre nettement l'action du médicament sur la morphologie des tréponèmes.

ACTION SUR LES ACCIDENTS DE TYPE TERTIAIRE

OBSERVATION I

M..., 22 ans : est porteur d'une vaste lésion ulcéro-croûteuse enserrant toute la face-externe à la jambe droite sur une hauteur de 15 c/m. Le coude gauche est porteur d'une lésion semblable.

Wassermann anti-complémentaire.

Injection d'acétylarsan.

5 janv. : 0 gr. 50 ; 9 janv. : 0 gr. 75 ; 17 janv. : 1 gr. ;
23 janv. : 1 gr. 25 ; 30 janv. : 1 gr. 25 ; 7 févr. : 1 gr. 25.

Le 1^{er} janvier, les lésions sont presque disparues, elles sont entièrement terminées le 6 février, soit en 30 jours.

OBSERVATION II

S... (Jacques), 71 ans, est porteur aux quatre membres de vastes lésions d'aspect clinique tertiaire : aux deux bras,

papules disposées en circons autour de zones cicatricielles. Sur les membres inférieurs vastes lésions circonscrites à type ulcéro-croûteux. Aux pieds papules disposées en circons.

Wassermann positif.

20 août : 0 gr. 25 ; 25 août : 0 gr. 35 ; 1 septembre : 0 gr. 60 ;
8 sept. : 0 gr. 75 ; 19 sept. : 0 gr. 90 ; 23 sept. : 0 gr. 90 ;
3 déc. : 1 gr.

Le 22 septembre 1922, le malade quitte l'hôpital. Ses lésions sont complètement cicatrisées en 30 jours.

OBSERVATION III

F... (Joséphine), 33 ans, présente une large ulcération gommeuse du voile du palais s'étendant de chaque côté de la luette sur les deux piliers. A la jambe gauche, on trouve une gomme à la période de crûdité et, sur la cuisse, un large circons papuleux. Traitement antérieur en 1919 par 5 inject. de 914.

Wassermann positif.

20 juil. : 0 gr. 50 ; 28 juil. : 0 gr. 50 ; 5 août : 0 gr. 60 ;
19 août : 0 gr. 70 ; 26 août : 0 gr. 70 ; 1^{er} sept. : 0 gr. 50.

La première injection a congestionné toutes les lésions et fait apparaître une légère rougeur cutanée au niveau de gommages insoupçonnées au premier examen (réaction d'Herxheimer). Dès le 1^{er} août, la cicatrisation est presque complète. Elle est terminée le 5, soit en quinze jours.

OBSERVATION IV

B..., 27 ans : est porteur d'un testicule en galet de la grosseur d'un œuf d'oie indolore sans ganglions.

Wassermann positif.

18 juil. : 0 gr. 50 ; 25 juil. : 0 gr. 70 ; 1 août : 1 gr. ;
8 août : 1 gr. ; 16 août : 1 gr.

Après 30 jours de traitement, le résultat n'est pas très appréciable. Le malade quitte l'hôpital, c'est un échec.

Les accidents tertiaires de la syphilis peuvent donc être soignés avec succès par les injections d'acétylarsan. Nous avons eu trois succès rapides et complets, nous avons eu un échec. Mais existe-t-il une médication qui soit à l'abri de quelques insuccès ?

AUTRES MANIFESTATIONS DE LA SYPHILIS

OBSERVATION I

M... (Louis), 60 ans, inégalité pupillaire, sans signe d'Argyll. Troubles urinaires (besoins impérieux avec incontinence partielle). Douleurs lancinantes dans les jambes ; réflexes normaux.

Wassermann positif ; dans le liquide céphalo-rachidien.

Trois lymphocytes par m/m, traces de globuline.

6 oct. : 0 gr. 25 ; 10 oct. : 0 gr. 50 ; 16 oct. : 0 gr. 75 ;
23 oct. : 1 gr. ; 30 oct. : 1 gr. ; 6 nov. : 1 gr. ; 13 nov. : 1 gr. 25 ;
20 nov. : 1 gr. 25.

Le 16 octobre 1922, le malade se trouve mieux. Le 13 novembre les douleurs ont disparu. Le 8 janvier 1923, les douleurs ne se sont plus faites sentir, mais les troubles urinaires persistent.

OBSERVATION II

M... : syphilis récente avec roséole, iritis de l'œil droit très intense.

Wassermann positif.

Le 15 décembre, soit 8 jours après le début du traitement et après deux injections, l'iritis est complètement disparu. La roséole s'est également dissipée, le 20 décembre 1922.

ACTION SUR LA SERO-ACTION

Nous aurions voulu apporter un plus grand nombre d'observations ; celles-ci sont relativement très peu nombreuses car la plupart des malades négligent de revenir pour les prises de sang nécessaires à leur surveillance.

Nos traitements portaient la plupart du temps sur des malades étrangers : arabes, italiens ou polonais. Cette population mobile ne reparait pas aux consultations dès que les accidents sont terminés. Quelques observations — trop peu nombreuses il est vrai — témoignent de l'action possible de l'acétylarsan sur le sens de la Séro-réaction.

OBSERVATION I

P... (Dimitris) : venu le 12 décembre avec un chancre induré. Adénopathie et Wassermann positif.

Du 15 décembre au 10 janvier, a reçu 7 gr. 75 d'acétylarsan. Le 21 février, la réaction de Wassermann est *néga-*
tive.

OBSERVATION II

F... (Ali) : porteur d'un chancre induré, le 5 août 1922, avec Wassermann positif. Injections d'acétylarsan, du 8 août au 29 août ; au total, 3 gr. 20. Le 4 octobre, le Wassermann est *néga-*
tif.

OBSERVATION III

M... : syphilis secondaire et iritis. Wassermann positif. Reçoit, du 7 décembre au 22 janvier, 8 gr. 25 d'acétylarsan ; 28 février : Wassermann *négatif*.

OBSERVATION IV

A... (Henri), 57 ans : Porteur d'un chancre du prépuce, cicatrisé avec polyadénite et roséole papuleuse généralisée. Wassermann positif. Du 11 juillet au 8 août, reçoit 3 gr. 80. A ce moment, les lésions sont cicatrisées. Seule l'adénopathie persiste.

Revient le 22 novembre, reçoit, du 22 au 26 décembre 1922, 7 gr. 75 d'acétylarsan.

Nous revoyons le malade le 8 février 1923 sans accidents. Wassermann et Hecht *négatifs*.

Notre expérience est trop courte pour nous permettre de faire des pourcentages de modification de courbes sérologiques. La plupart de nos malades n'ont reçu qu'une ou deux séries d'injections, quelques-uns trois. Il nous est impossible de tirer d'autres conclusions que celle-ci : Le traitement par les injections sous-cutanées d'acétylarsan est susceptible de donner une modification de la séro-réaction de Wassermann. Nos observations en font foi.

ACTION ELOIGNEE

Quant aux récidives, il est bien entendu que si nous n'en avons pas observé nous ne concluerons pas à leur impossibilité. Le temps seul nous permettra de parler de leur fréquence. Nous avons employé l'acétylarsan depuis un temps trop récent pour avoir une opinion valable de son action réelle sur les conséquences éloignées de l'infection syphilitique. Le « 606 » bien qu'employé depuis plusieurs années sur une vaste échelle, n'a pas encore fait ses preuves absolues sur la guérison des syphilitiques traités par ce médicament.

CONCLUSIONS

De cette étude clinique et expérimentale portant sur plus d'un millier d'injections il résulte que :

I. — L'Acétylarsan par sa faible toxicité, sa bonne tolérance, sa stabilité, son absence de neurotropisme, de pouvoir congestif et coagulant, son emploi facile en injections sous-cutanées hebdomadaires, répond aux desiderata des médecins et des malades.

II. — Son action trypanosomicide et spirillicide est très active.

III. — La tolérance de l'Acétylarsan est des meilleures. Il ne donne pas les réactions observées au cours du traitement par les arséno-benzènes : crises nitritoïdes, apoplexie séreuse, manifestations cutanées, ictère. L'élévation thermique ne s'observe qu'après les premières injections et sont sans gravité. Les vomissements observés chez les enfants ne durent jamais plus de 24 heures.

IV. — Les accidents syphilitiques, ainsi que les tréponèmes, disparaissent rapidement sous l'influence de l'Acétylarsan et ce sont les lésions muqueuses qui recèdent avec la plus grande rapidité.

V. — L'Acétylarsan exerce une action très favorable sur la nutrition générale et sur le sang.

VI. — L'Acétylarsan est susceptible d'agir sur le sens de la séro-réaction de Wassermann.

VII. — La médication compte quelques échecs.

VIII. — Ces injections d'acétylarsan sont-elles comparables dans leur action aux injections d'arséno-benzènes ? Elles agissent moins rapidement, mais nous pouvons affirmer que si elles ne peuvent supplanter dans tous les cas la thérapeutique « d'attaque » du « 606 », elles peuvent constituer un excellent traitement de la syphilis.

En matière de thérapeutique anti-syphilitique, il ne s'agit pas d'établir un classement hiérarchique. Le médecin doit mettre en œuvre toutes les ressources dont il dispose contre la maladie. Parmi celles-ci, l'acétylarsan se distingue par la commodité de son emploi et sa parfaite tolérance. Il permet, mieux que toute autre préparation, de mettre l'arsénothérapie à la portée du praticien.

VU :

Le Président de thèse,
NICOLAS.

VU :

Le Doyen de la Faculté,
J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 14 mai 1923.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELIN (J.). — Salvarsan. *Munch. Med. Woch.* N° 33, 1911.
- BALZER (F.) et MOUNEYRAT. — Traitement de la Syphilis par un nouveau dérivé arsenical : le Benzo-sulfone-para-amino-phényl-arsinate de soude. *Soc. Méd. des Hôpitaux*, 1909.
- BÉCHAMP. — De l'action de la chaleur sur l'arséniate d'aniline et de la formation d'un anilide de l'acide arsénique, 1863.
- CADET DE GASSICOURT. — Histoire d'une liqueur fumante tirée de l'arsenic. *Mémoire présenté à l'Académie royale des Sciences*, 1760.
- EHRlich et HATA. — La chimiothérapie expérimentale des spirilloles, 1911. Traduction du Dr. Emery. Maloine, édit.
- EHRlich. — 1° *Berlin. Klin. Woch.*, 4-25 mars 1907.
2° *Verhandl. Deutsch. Dermat. Ges.*, juin 1908.
3° *Ber. d. deutsche chem. Ges.*, T. XLVIII, oct. 1908 (janvier 1909).
4° *Arch. f. Schif. u. Trop. Hyg.* T. XIII, suppl., 6, 1909, p. 321.
5° *Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung*, 6° année, 1° déc. 1909, p. 721.
6° *Central bl. f. Bakter.*, 1, Refer., t. L. 1911, p. 94 du suppl.
7° Conférence faite au 53° Congrès des Naturalistes allemands à Karlsruhe, 25-29 sept. 1911.

EMERY. — La Chimiothérapie expérimentale des spirillozées (syphilis, fièvre récurrente, spirillose des poules, froemboesia). Edit. française.

— La Méthode d'Ehrlich.

— L'Evolution du « 606 ». *La Clinique*, 13 janv. 1911.

— La méthode d'Ehrlich. *Conférence faite à la Policlinique H. de Rothschild*, 25 mars 1911.

FLEIG. — Toxicité du Salvarsan, Maloine, édit.

FOURNEAU. — *Annales Institut Pasteur* N° 9, Sept. 1921.

FOURNIER, L. GUÉNOT et SCHWARTZ. — Premier résultat du Traitement de la syphilis par l'acide oxyaminophénylarsénique (sel de soude ou 189). *Annales Institut Pasteur* 1922, p. 53.

(Sel de soude ou 189). Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyamino phénylarsénique (190 ou Stovarsol) administré par la voie digestive dans la syphilis. *Annales Institut Pasteur* 1922, page 729.

GAUCHER. — Valeur comparée de l'Arsenic organique et du mercure dans le traitement de la syphilis.

C. R. Acad. de Médecine, 15 nov. 1910.

GAUTIER (A.). — 1° De l'emploi des sels arsenicaux organiques *C. R. Académie de Médecine*, 8 nov. 1910.

2° Sur les arsenicaux organiques et l'histoire de leurs emplois dans la syphilis et dans les maladies à spirilles. *Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris*, 18 nov. 1910.

GOUGEROT. — La syphiligraphie et la dermatologie en 1921. *La Médecine*, Nov. 1921.

HALLOPEAU. — L'atoxyl dans la syphilis.

Journal de Médecine int. 1908.

AYRES KOPKE. — XV^e Congrès International de Médecine, Lisbonne 1906.

KRAUSE et WEBER. — *Berl. Klin. Woch.*, 1907, N° 7.

CH. LAURENT. — 1° Réflexions sur le traitement de la syphilis.
Loire Médicale, oct. 1922.

2° Les sels de bismuth et le traitement de la syphilis.
Loire Médicale, XXXVI, 1922.

3° La lutte antisypilitique dans le département de
la Loire. *Paris Médical*, Mars 1922.

LEVADITI et NAVARRO-MARTIN. — Recherches sur l'action curative et préventive de l'acide acétyloxyaminophénylarsinique (190 ou Stovarsol), administré par la voie digestive dans la syphilis. *Annales Institut Pasteur*, 1922, page 729.

— Action thérapeutique de l'acide oxyaminophénylarsinique dans la spirillose des poules et la syphilis du lapin. *Annales de l'Institut Pasteur*, p. 46, janv. 1922.

— *C. R. Académie des Sciences*, séance du 27 mai 1922, T. 174, p. 893.

LAVERAN et MESNIL. — *Comptes rendus de l'Académie des Sciences*, T. CXXXIX, Juillet 1904, page 658.

LAVERAN. — *Bull. Acad. Méd.*, 26 janvier 1907.

LAVERAN et THIROUX. — *Comptes Rendus Académie des Sciences*, CXLV, Nov. 1907, page 739.

— *Annales Institut Pasteur*, T. XXII, Février 1908, p. 97.

LOEFFLER et RUHS. — *Deutsche Mediz. Woch.*, août 1907 et Janvier 1908.

MATHIEU. — *Revue Médicale de l'Est*, 1922.

MESNIL-NICOLLE et AUBERT. — *Annales Institut Pasteur*, T. 21, Janvier et Décembre 1907.

NAVARRO-MARTIN. — Sur l'emploi de l'aminophénylarsinate de soude dans le traitement des trypanosomiasés. *Annales de l'Institut Pasteur* 1922, p. 38.

- NAVARRO-MARTIN et G. J. STEFANOPOULO. — Action de l'aminophénolarsinate de soude (189) sur les trypanosomiasés expérimentales du cobaye. *Annales Institut Pasteur*, 1922, p. 619.
- NICOLLE et MESNIL. — *Annales Institut Pasteur*, T. 20, Juin et Juillet 1906.
- POMARET. — 1° L'élimination des Arsénobenzols. *La Médecine*, Nov. 1920.
2° Considérations biochimiques sur les arsénothérapies de la syphilis. Thèse de Doctorat, Paris 1920.
- RICHAUD. — Leçons sur les Parasites. *Archives de Parasitologie* 1913.
- SAZERAC et LEVADITI. — Emploi du Bismuth dans la prophylaxie de la Syphilis. *C. R. Académie des Sciences*, séance du 3 janvier 1922, T. 174, page 128.
- SCHAMBERG (J.-F.), KOLMER (J.-A.), et RAIZISS (G.-W). — Comparative Studies of the toxicity of arsphenamine and neoarsphenamine, *Am. Journ. Med.* Philadelphie, 1920.
- THOMAS (W). — *Britisch Med. Journ.*, 27 mai 1905, page 1140.
- THOMAS et BREINL. — *Liverpool, Sch. of. trop. med.* Mem. XVI, 1905.
- UHLENHUTH, GROSS et BICKEL. — *Deutsche Mediz. Woch.*, 24 janv. 1907.
- VOEGHTLIN (C.) et SMITH (H.). — Quantitative studies in chemotherapy. *Journ. of. Pharmacol. and Exp. Therap.* 1920-21.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
Historique	15
Etude expérimentale	33
Applications cliniques de l'Acétylarsan.....	49
Mode d'emploi	50
Observations	57
Conclusions	87
Bibliographie	89

